

INSTITUTUL DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE IAȘI
FACULTATEA DE STOMATOLOGIE

Prof. Dr. SERBAN F.

Sef lucr. Dr. DUMBRAVA E Asist. PAVEL M

BIOCHIMIE MEDICALĂ

1981

Cindea.

INSTITUTUL DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE IAȘI
FACULTATEA DE STOMATOLOGIE

Prof. Dr. SERBAN F.

Sef lucr. Dr. DUMBRAVA E

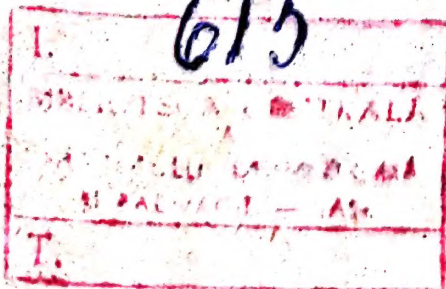
Asist. PAVEL M

MUNZER

ISSA

G.A. 2

BIOCHIMIE MEDICALĂ



IASI
1981

P R E F A T A

De la apariția ultimei lucrări, care a fost un curs teoretic și practic de Biochimie medicală, scris în colaborare cu tov. Dr. Serban Florin, au trecut 20 de ani.

Prin dezvoltarea pe care a căpătat-o azi biochimia, ediția de față cuprinde pe lângă noțiunile fundamentale, indispensabile pregătirii viitorului medic, date noi, legate de rolul coenzimatic al vitaminelor, al fosforilării oxidative, dar mai ales al metabolismelor.

Însușindu-și temeinic tot ce a realizat biochimia până-n prezent, medicul va reuși să pună în evidență leziunile biochimice ce apar în unele metabolisme și care preced simptomelor clinice. Prin readucerea stării umorale la normal, medicul va reuși cu o clipă mai devreme să înlăture apariția bolii, care necesită tratament și spitalizare îndelungată.

De alt fel, concepția dialectică care ne învață să înțelegem organismul ca un tot unitar, ne atrage atenția asupra modificărilor de ordin general pe care le întâlnim în cursul oricărei afecțiuni. De aceea, medicina modernă nu se poate lipsi azi, de noțiunile de biochimie în nici una din ramurile ei de specialitate.

Împreună cu un colectiv, cu multă experiență în munca didactică, a reușit în plus să prezinte și aportul biochimiei pentru menținerea integrității cavității orale. Un capitol aparte îl formează "Chimia materialelor dentare" care va ajuta incontestabil pe specialistul stomatolog.

Consider lucrarea de față un început fericit, realizat în condiții demne de toată lauda.

Aprilie 1978

Prof. Dr. Doc. Maria Sibi

INTRODUCERE.

Chimia biologică sau Biochimia, așa cum reiese din însăși denumirea ei, este chimia vieții, chimia materiei vii. Ea este știința care studiază compoziția chimică a materiei vii, structura, funcțiile, precum și procesele chimice care au loc în organismele vii și care stau la baza activității lor vitale.

Necesitatea studierii structurii chimice a materiei vii, a legilor proceselor chimice care au loc în organismele vii, a fost determinată de necesitățile dezvoltării vieții materiale a societății de problemele practice imediate ale medicinei, agriculturii, precum și de logica dezvoltării științelor naturale.

Ca răspuns la această cerință a vieții și ale practicei, la început s-a ivit încercările de a utiliza datele chimiei pentru prepararea de medicamente sau diverse scopuri. Nu rareori, încercările de acest fel au fost încununate de succes, mai ales de alchimisti, care au avut ca reprezentant de seamă pe Avicena. Acesta a introdus în practica medicală o serie de preparate medicale noi și eficiente, în special unii compuși ai mercurului. A descris pentru prima dată proprietățile și metodele de preparare ale acidului sulfuric.

Alchimistii însă făceau și încercări fantastice cum sînt cele de a crea pe cale chimică un corp viu din elemente chimice, care s-au soldat cu un eșec total.

Ideea sănătoasă care stă la baza concepțiilor alchimistilor, ideea aplicării realizărilor chimiei la procesele care au loc în organism, a fost însușită și dezvoltată ulterior de către "iatrochimisti" care considerau că fenomenele activității vitale ale organismului sînt sănătos cît și bolnav pot fi înțelese numai prin prisma chimiei și că vindecarea mai multor boli poate fi realizată cu ajutorul mijloacelor chimice. Mergînd pe această cale, iatrochimistii a căror reprezentant principal a fost van Helmont, au introdus în practica medicală preparate de mercur, plumb, fier, antimoniu, etc.

Ei, au demonstrat experimental marea însemnătate a analizei

cantitative pentru înțelegerea proceselor activității vitale a organismelor. Ei au emis pentru prima dată ipoteza foarte îndrăznească pentru acea perioadă și care s-a confirmat ulterior și anume că în sucurile corpurilor vii se găsesc substanțe speciale, care participă la transformările chimice ale unor substanțe ale organismului. În felul acesta, cunoașterea fenomenelor vieții din punct de vedere chimic a constituit un important pas înainte.

Iatrochimistii au fost însă idealisti și metafizicieni și erau adepții părerilor vitaliste conform cărora procesele chimice din organismul viu ar fi conduse de către un principiu necunoscut și supranatural. Această concepție falsă și antistiințifică i-a adus în cele din urmă la contradicții irezolvabile pentru ei. Aceasta nu constituia un fenomen întâmplător, deoarece timp îndelungat chimia a fost arena de luptă a două concepții: materialistă și idealistă.

Principala lovitură împotriva concepțiilor idealiste în domeniul chimiei a fost dată de Lomonosov. Rolul hotărâtor l-a avut descoperirea legii generale a naturii, a legii conservării materiei și mișcării, punând astfel începutul unei etape noi în dezvoltarea chimiei în general și în special a chimiei vieții.

Lomonosov a fost primul care a stabilit corect raportul între chimie și științele despre natura vie și a subliniat însemnătatea chimiei pentru cunoașterea și înțelegerea fenomenelor vieții pentru biologie și medicină.

Concepția materialistă a lui Lomonosov a contribuit la eliminarea idealismului din biologie și chimie și la elaborarea unei concepții științifice materialiste despre natura vieții. Lomonosov, deținea și orientarea științifică, materialistă, potrivit căreia există o unitate și continuitate între lumea anorganică și organică, confirmată ulterior de către Wöhler, care a sintetizat pentru prima dată din material anorganic primul corp organic- ureea-.

Din acest moment chimia organică, a făcut reale progrese, reușind să sintetizeze numeroși compuși organici din substanțe anorganice.

Un pas hotărâtor pe calea progresului ulterior al biochimiei a fost apariția biochimistilor, care au studiat totalitatea proce-

selor biochimice din organismul viu.

În dezvoltarea Chimiei Biologice se pot distinge trei etape principale:

În prima etapă, cercetătorii au izolat, au analizat și au descris diferite substanțe chimice din materia vie, elaborând totodată metodele de analiză calitativă și cantitativă a acestora.

A doua etapă în dezvoltarea Chimiei Biologice, o reprezintă perioada caracterizată prin cercetarea proceselor chimice principale care au loc în organismul viu. S-au studiat, formarea combinațiilor chimice și transformările lor reciproce în celula vie. S-a stabilit că sinteza sau scindarea unei anumite substanțe complexe decurge cu participarea unui mare număr de enzime care catalizează reacții succesive.

A treia etapă o constituie, abordarea studiului fenomenelor vieții la nivel molecular, demonstrându-se că în celulă, fiecare substanță are locul său deosebit, iar moleculele acesteia ocupă o poziție anumită. Toate substanțele organismului viu suferă schimbări permanente.

Ritmul de acumulare a cunoștințelor în domeniul Chimiei Biologie și aplicarea realizărilor ei în diferite ramuri ale biologiei și medicinei precum și în noi ramuri ale științei a dus la împărțirea biochimiei generale în biochimia medicală, biochimia animală, biochimia microorganismelor, biochimia vegetală și chiar și biochimia tehnică.

La rândul ei, biochimia se împarte în biochimia descriptivă care studiază compoziția materiei vii și biochimia dinamică, care studiază procesele chimice din materia vie, constituind două părți necesare legate indisolubil între ele. Aceasta este Chimia Biologică contemporană.

O trăsătură în plus a biochimiei o constituie și faptul că prin caracterul său și prin principiile sale de bază se situează mai aproape de fiziologie și medicină decât de chimia organică. Prin aceasta se explică și faptul că la început ea a purtat denumirea de chimie fiziologică.

Întreaga dezvoltare a organismului sau a părților sale este

în legătură cu condițiile vieții sale. Fiecare corp viu se găsește în anumite raporturi cu ele. Baza esenței vieții este schimbul de substanțe între organism și mediul înconjurător.

VITAMINE

Definiție și etapele de studiu.

Vitaminele sînt biocatalizatori exogeni pe care organismul îi capătă sub formă definitivă sau sub o formă apropiată odată cu alimentele. Ele sînt substanțe organice, necesare în cantități minime organismului.

Prima etapă în studiul vitaminelor este reprezentată de observația clinică, care a dus la concluzia că, în afară de componentele cunoscute din regimul alimentar, organismului îi este necesară o cantitate minimă de anumite substanțe suplimentare, de natură organică, fără de care apare o stare patologică, caracterizată inițial prin simptome nespecifice - adinamie, scădere în greutate, oprirea creșterii organismului tânăr - iar într-un stadiu mai avansat prin simptome specifice.

Etapă chimică s-a caracterizat prin izolarea acestor vitamine, purificarea lor, stabilirea structurii chimice și sinteza lor.

Etapă farmacologică, a demonstrat că modificarea structurii chimice a vitaminelor duce la pierderea, în parte sau în totalitate, a proprietăților vitaminice și chiar la apariția de proprietăți antagoniste.

Etapă biochimică a demonstrat, că unele vitamine au rol coenzimatic, iar altele intervin în reglarea anumitor funcții.

Provitaminele, sînt precursori naturali ai vitaminelor, aduse din mediul înconjurător prin hrană și transformate ulterior în organism cu ajutorul sistemelor enzimatic.

Vitagenele, sînt substanțe care pe lângă proprietățile vitaminice, sînt furnizori de energie, intră în structura celulelor sau au o acțiune asemănătoare hormonilor. În grupa vitagenelor sînt cuprinse: ac. grași nesaturați, ac. aminați esențiali, donatori de grupări metil și compuși sulfurați.

Antivitaminele sînt substanțe cu structură chimică asemănătoare vitaminelor dar cu proprietăți antagoniste. Acestea se împart în două clase: vitaminazele sau antivitamine de natură enzimatică

VITAMINE

Definiție și etapele de studiu.

Vitaminele sînt biocatalizatori exogeni pe care organismul îi capătă sub formă definitivă sau sub o formă apropiată odată cu alimentele. Ele sînt substanțe organice, necesare în cantități minime organismului.

Prima etapă în studiul vitaminelor este reprezentată de observația clinică, care a dus la concluzia că, în afară de componentele cunoscute din regimul alimentar, organismului îi este necesară o cantitate minimă de anumite substanțe suplimentare, de natură organică, fără de care apare o stare patologică, caracterizată inițial prin simptome nespecifice - adinamie, scădere în greutate, oprirea creșterii organismului tânăr - iar într-un stadiu mai avansat prin simptome specifice.

Etapa chimică s-a caracterizat prin izolarea acestor vitamine, purificarea lor, stabilirea structurii chimice și sinteza lor.

Etapa farmacologică, a demonstrat că modificarea structurii chimice a vitaminelor duce la pierderea, în parte sau în totalitate, a proprietăților vitaminice și chiar la apariția de proprietăți antagoniste.

Etapa biochimică a demonstrat, că unele vitamine au rol coenzimatic, iar altele intervin în reglarea anumitor funcții.

Provitaminele, sînt precursori naturali ai vitaminelor, aduse din mediul înconjurător prin hrană și transformate ulterior în organism cu ajutorul sistemelor enzimatic.

Vitagenele, sînt substanțe care pe lângă proprietățile vitaminice, sînt furnizori de energie, intră în structura celulelor sau au o acțiune asemănătoare hormonilor. În grupa vitagenelor sînt cuprinse: ac. grași nesaturați, ac. aminați esențiali, donatori de grupări metil și compuși sulfurați.

Antivitaminele sînt substanțe cu structură chimică asemănătoare vitaminelor dar cu proprietăți antagoniste. Acestea se împart în două clase: vitaminazele sau antivitamine de natură enzimatică

care prin acțiunea lor desfac vitaminele în componentele lor și antivitamine care inhibă competitiv unele sisteme enzimatice.

Generalități despre carențele vitaminice.

Hipovitaminoza, reprezintă starea clinică însoțită de simptome nespecifice și specifice de boală, ca urmare a scăderii nivelului de vitamine din organism. Lipsa unor vitamine din organism duce la avitaminoză, însoțită adesea de leziuni ireversibile.

Hipervitaminoza, apare în urma administrării prelungite de vitamine, în cantități ce depășesc nevoile organismului. Starea de hipervitaminoză apare în special la vitaminele care se elimină greu din organism, acumulându-se în țesuturi și organe, iar consecințele ei dispar în general după suprimarea administrării vitaminei implicate în apariția acestei stări.

Carențele vitaminice nu sînt totdeauna o consecință a unui aport insuficient de vitamine prin regimul alimentar ci și datorită unor cauze ce apar în organism. În funcție de cauzele de producere a carențelor vitaminice, putem distinge: exocarența sau carența de origine exogenă, enterocarența, datorită cauzelor locale intestinale care împiedică resorbția în parte sau în totalitate a provitaminelor, care constă fie în imposibilitatea organismului de a transforma provitaminele în vitamine sau de a sintetiza unele vitamine, fie imposibilitatea de a întrebuința vitaminele din cauza insuficienței funcționale a unor organe.

Exocarența, este rezultatul unui aport insuficient de vitamine, datorită unei diete prost alcătuite, a unor nevoi crescute de vitamine a organismului - efort fizic, sarcină, alăptare, stări febrile - a pierderii de vitamine printr-o conservare necorespunzătoare sau prin prelucrarea culinară.

Enterocarența este legată de inflamația mucoasei intestinale, de un tranzit accelerat, scăderea secreției biliare și lipsa grăsimilor din alimentație absolut necesare pentru vitaminele liposolubile, achilia gastrică și alcalinitatea conținutului intestinal care duce la distrugerea unor vitamine hidrosolubile ca vitamina B₁ și C, pierderea unor părți din tractusul gastro-intestinal prin actul operator; toate acestea împiedicînd resorbția unor provitamine și vi-

tamine prin mucoasa intestinală. Enterocarența poate fi corectată numai prin suprimarea cauzelor intestinale.

Endocarența, poate fi datorită perturbării activității florei microbiene din intestin, răspunzătoare de sinteza vitaminei K, insuficienței hepatice care împiedică transformarea provitaminei A în vitamină sau în urma intensificării eliminării vitaminelor din organism ca în poliurie când se pierde cantități mari de vitamină B₁.

Toate aceste cauze care produc stări de carență vitaminică, mai pot fi împărțite în cauze fiziologice, care măresc consumul de vitamine și cauze patologice, care împiedică folosirea vitaminelor, măresc nevoia de vitamine, duc la distrugerea lor sau intensifică eliminarea din organism.

Caracterul și intensitatea manifestărilor de avitaminoză, depind și de compoziția hranei, ce se confirmă prin aceea că, apariția avitaminozei B₁, poate fi accelerată în urma unui consum exagerat de glucide, sau carența în vitamina C poate apărea în urma consumului exagerat de proteine.

Combinând în mod corespunzător în regimul alimentar, proteinele, lipidele, glucidele și sărurile minerale, putem, păstrând valoarea calorică a alimentației să reducem la minimum nevoia organismului în vitamine (așa numitul minim de vitamine).

Caracterul și intensitatea manifestărilor de carență vitaminică, depind deci de compoziția hranei, de concentrația în vitamine a acestora, precum și de starea organismului.

În ceea ce privește interpretarea clinică a stărilor de carență vitaminică, aceasta nu este deloc ușoară, deoarece în clinica umană nu poate exista o deficiență vitaminică pură. Stările carențiale sînt în general polideficiente, dintre care una dominantă își imprimă amprenta în tabloul clinic. Simptomele subiective ocupă un loc important în patologia vitaminică, dar în mediu colectiv, atît de penetrabil la autosugestie se impune o mare prudență în interpretarea lor. Metodele de laborator pentru aprecierea stării de avitaminoză sînt de un real folos, deoarece ele pot decela din timp unele modificări ale compoziției tisulare și care preced apariția simptomelor clinice.

Totuși într-un număr de cazuri, capacitatea de echilibrare a organismului, interreacțiile vitaminice sau punerea în circuit a rezervelor de vitamine din unele organe și țesuturi, mențin cifrele înregistrate de laborator ca valori normale. Anomalia biochimică nu este depistată în aceste cazuri decât târziu, când carența este deja instalată.

Prin noțiunea de interreacții vitaminice, se înțelege existența unor raporturi speciale - calitative, cantitative, funcționale - ce intervin între factorii vitaminici alimentari. Interrelațiile vitaminice se împart în acțiuni vicariante, secundare și simultane.

Acțiunile vicariante, cuprind cazurile în care sînt puse în evidență posibilitatea de substituie ale unor vitamine prin alta. În cele secundare sînt grupate consecințele mai apropiate sau mai îndepărtate - favorabile sau defavorabile - a unei carențe sau încărcări unei vitamine date asupra alteia și în sfîrșit, acțiunile simultane, reunesc consecințele acțiunilor simultane, mai mult sau mai puțin complexe, a carențelor sau încărcărilor multiple, a carențelor simple sau multiple simultan cu încărcarea în una sau mai multe vitamine. În realitate aceste acțiuni nu pot fi separate atît de distinct, această clasificare avînd caracter mai mult sau mai puțin artificial.

Aprecierea stării de vitaminoză se efectuează prin metode diferite și specifice fiecărei vitamine în parte. Aceste metode se pot grupa în trei categorii: biologice, microbiologice și chimice.

Metodele biologice folosesc testul profilactic și testul curativ. Testul profilactic este bazat pe determinarea dozei necesare pentru prevenirea simptomelor de carență provocat la un animal hrănit cu un regim cunoscut și lipsit de o anumită vitamină, dar suplimentat cu doze cunoscute ale substanțelor respective care trebuiesc determinate calitativ și cantitativ. Testul curativ folosește animale, cărora li s-a provocat o avitaminoză experimentală prin lipsa din alimentație a vitaminei care urmează a fi determinată. La instalarea primelor simptome de avitaminoză se administrează doze cunoscute de vitamină și se determină cantitatea minimă care vindecă avitaminoza.

Metodele microbiologice, folosesc ca sisteme test, microorganisme la care vitamina de determinat constituie o componentă de creștere indispensabilă. Aceste microorganisme pot fi bacterii sau ciuperci crescute pe medii speciale de componentă controlabilă.

Metodele chimice și fizico-chimice, au început a fi folosite o dată cu cunoașterea proprietăților caracteristice ale diferitelor vitamine și sînt bazate pe reacțiile chimice și proprietățile fizicochimice specifice ale acestor componente.

Pentru a stabili o exprimare unitară a concentrațiilor vitaminelor s-a convenit stabilirea unor unități internaționale, ce sînt stabilite cu ajutorul preparatelor standard, de puritate optimă, ceea ce permite o comparare mai justă a valorilor vitaminice active.

Unitățile stabilite pe aceste preparate se exprimă în miligrame și în gama.

Clasificare și nomenclatură.

Vitaminele au fost împărțite în două grupe majore, după solubilitate: liposolubile și hidrosolubile. Vitaminele liposolubile cuprind vitaminele A, D, E, K, ac. lipoic și acizii grași esențiali, care au proprietatea de a fi termolabile, rezistente față de acțiunea acizilor și alcalilor și care se depozitează în unele țesuturi și organe pentru a fi folosite ulterior în organism. Vitaminele hidrosolubile cuprind vitaminele complexului B, vitaminele C, PP, P, etc. substanțe în mare parte termolabile, rezistente față de acțiunea acizilor care le conservă și instabile în mediu alcalin. Nu cumulează în organism sub formă de rezerve și se elimină ușor imediat ce ajung la o anumită concentrație.

Concomitent cu procedeul de a desemna vitaminele prin literele majuscule ale alfabetului latin, se utilizează și denumirea medicală a afecțiunilor provocate de carența vitaminică la care se adaugă prefixul "anti" ale denumirii, reflectînd structura lor chimică.

Vitaminele liposolubile.

Vitamina A.

Vitamina A, mai poartă denumirea de retinol, vitamina antixeroftalmică, vitamina de creștere liposolubilă sau axeroftol. De

fapt este vorba de un grup de vitamine ale căror provitamine aparțin clasei carotenilor. Acest grup este reprezentat de vitamina A_1 , A_2 și produsele de dehidrogenare, oxidare și dehidratare ale acestora, care își păstrează caracterul de vitamină A.

Structura chimică.

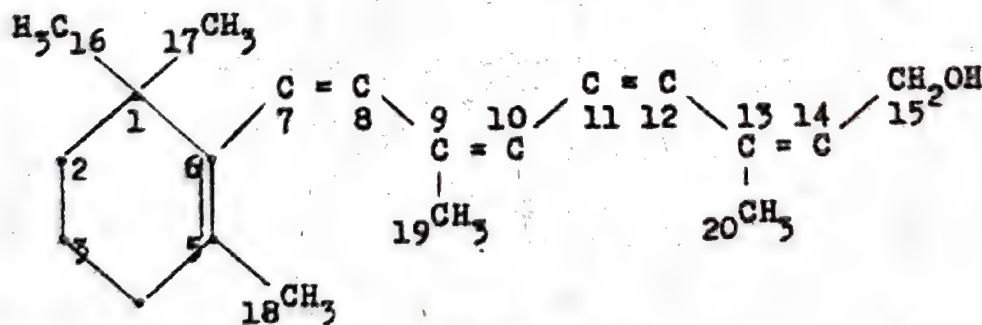
Vitamina A_1 este un alcool polietenic, care prezintă o serie de duble legături conjugate și a cărei catenă se termină printr-un ciclu hexagonal.

Caracteristicile, structurale precise ale vitaminei A_1 sînt:

- un nucleu de beta iononă, purtător a unei singure duble legături între C_5 și C_6 .
- o catenă laterală cu patru duble legături conjugate.
- o funcție de alcool primar în poziția trans (neovitamina A prezintă această funcție în poziția cis)
- doi radicali metil în catena laterală la C_9 și C_{13} , doi radicali în ciclu la C_1 și un radical la C_3 .

Prezența în plus a unei duble legături între C_3 și C_4 duce la vitamina A_2 sau dehidroretinol, fără pierderea proprietăților vitaminice.

Vitamina A_1 are formula următoare:



Vitamina A_1

Relația dintre structură și funcție.

De remarcat că proprietățile vitaminice se mențin dacă funcția alcool (- CH_2OH) este transformată în aldehydă (- CHO) sau în funcție carboxilică (- $COOH$). Fixarea de hidrogen la nivelul dublelor legături duce la pierderea proprietăților vitaminice.

Provitaminele A.

Organismul animal, nu poate sintetiza vitamina A, ci numai transforma provitaminele reprezentate prin caroteni. Aceştia sînt introduşi în organism prin alimente găsindu-se în cantitate mare în morcovi. Se cunosc trei tipuri de caroteni : alfa, beta şi gama. Dintre aceştia, beta carotenul este biologic mai activ deoarece din el se obţin două molecule de vitamina A, structura chimică a beta carotenului, fiind asemănătoare cu imaginea în oglindă a vitaminei.

Tot ca provitamină, figurează criptoxantina, ce se găseşte în porumbul galben, astaxantina, pectinoxantina, cintiaxantina şi penta xantina; pigmenţi aflaţi la animalele marine.

Biogeneza.

Omul prezintă un mecanism carotenoidic special. Organul cu rol preponderent în metabolismul carotenilor este peretele intestinal cît şi ficatul, care dispun de un mecanism de sciziune enzimatică - carotenaza - cu rol în conversiunea carotenilor în vitamina A.

Proprietăţi fizice.

Vitamina A este insolubilă în apă, solubilă în grăsimi şi solvenţi organici. La temperatură ordinară este un lichid uleios, spre deosebire de provitaminele A (carotenii) care au culoarea portocalie. Această diferenţă de culoare se datoreşte prezenţei în molecula vitaminei A şi a carotenilor a dublelor legături conjugate, care dau naştere unui spectru de absorbţie unitar, cu atît mai deplasat spre roşu cu cît în moleculă sînt prezente mai multe duble legături conjugate. Vitamina A, are cinci duble legături conjugate, iar carotenul 11; benzile de absorbţie avansînd pînă în regiunea vizibilă a spectrului, substanţele apar colorate. Este autooxidabilă. În absenţa oxigenului este stabilă şi termostabilă. Este distrusă de razele ultraviolete şi cele luminoase.

Surse naturale.

Sursa principală de vitamină A pentru organismul uman, o constituie în primul rînd alimentele de origine vegetală bogate în caroteni (morcovul) şi de origine animală, bogate în vitamină A (gălbenuşul de ou, untul, untura de peşte). Laptele matern ca şi laptele integral au un conţinut ridicat în vitamină A.



Absorbție, metabolism intermediar și excreție.

Absorbția carotenoizilor alimentari, necesită prezența lipazei intestinale și a bilei. Lecitina favorizează absorbția. La fel și hormonii tiroidieni. Astfel în hiperparatiroidism, absorbția este crescută, iar ficatul este bogat în vitamină A. Transformarea provitaminelor A în vitamine se face pe măsura necesităților și este reglată de nivelul vitaminei A în sânge. Din sânge vitamina A este luată și depozitată în ficat sub formă de ester. La rândul ei vitamina A este ușor absorbită de tractusul gastro-intestinal normal. Ingerată în cantități excesive este absorbită numai în parte, restul eliminându-se prin materii fecale.

Cum vitamina A este liposolubilă, absorbția ei este legată de cea a lipidelor. Totuși această legătură nu este chiar așa de strânsă. Astfel dispersiile apoase de vitamină A sunt absorbite mai repede și mai complet decât soluțiile uleioase.

După administrare de vitamină A, concentrațiile din plasmă cresc, atingând un maximum în aproximativ patru ore. Pe măsură ce este depozitată în ficat, nivelul din sânge scade.

Pe căile obișnuite nu se elimină decât în cantități mici, o importantă cale de eliminare fiind laptele matern.

Rolul vitaminei A în organism.

Vitamina A îndeplinește în organism următoarele roluri: în ciclul vizual, în menținerea integrității structurale a epitelilor și mucoaselor, în buna funcționare a glandelor cu secreție internă și în unele procese metabolice.

Rol în ciclul vizual.

Vitamina A, participă la regenerarea pigmentilor fotosensibili retinieni legați de adaptarea ochiului la lumina crepusculară și la cea colorată.

Adaptarea ochiului la întuneric este o funcție atât a conurilor cât și a bastonașelor din retină. Conurile realizează adaptarea primară sau inițială, proces rapid realizat în câteva minute. Adaptarea secundară este îndeplinită de către bastonașe și acestea se realizează în 30 de minute și chiar mai mult.

Procesul acesta de adaptare este un proces chimic și constă

din formarea de pigmenți fotosensibili în retină; acești pigmenți expuși la o lumină de mică intensitate se descompun dând naștere impulsului nervos. În bastonage pigmentul fotosensibil este cunoscut sub denumirea de rodopsină iar în conuri de iodopsină. Acești pigmenți sînt cromoproteide, a căror grupare prostetică face parte din grupa carotenilor și care este aceiași la ambii pigmenți. Se deosebesc între ei numai prin gruparea proteică.

Rodopsina, sau purpura vizuală, este o combinație între o proteină denumită opsină sau scotopsină și o grupare prostetică, retinenu care este aldehida vitaminei A.

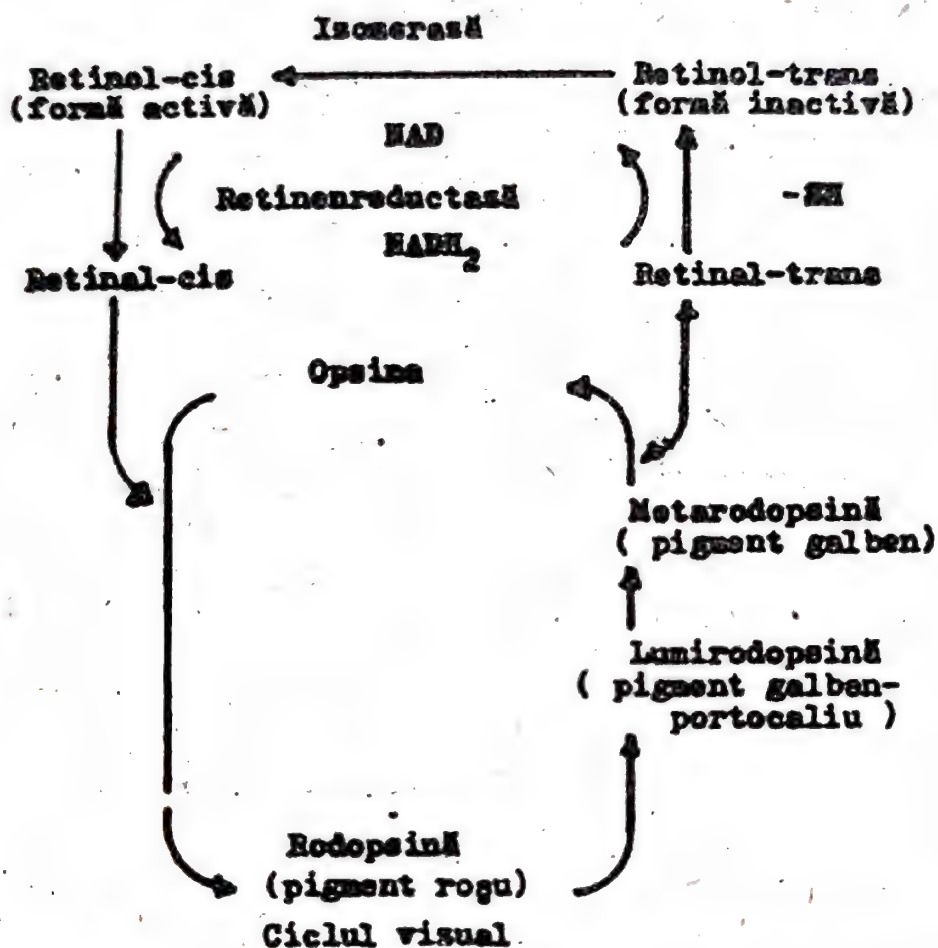
Procesul de formare și de descompunere a rodopsinei are loc printr-o succesiune de atape. Vitamina A (retinol) mobilizată din ficat sau ajunsă direct în sînge în urma aportului exogen, se prezintă sub forma unui izomer (cis), biologic activă, denumită și neovitamină A. Aceasta, ajunsă la nivelul vaselor sanguine, care irigă retina, suferă o reacție de reducere enzimatică sub acțiunea retinenreductazei, care are drept coenzimă NAD-ul, transformîndu-se în retinal cis. Rodopsina sau purpura vizuală se sintetizează în urma interacțiunii între opsină și retinal-cis, pigment fotosensibil, roșu, cu greutate moleculară mare.

Rodopsina în prezența radiațiilor luminoase, de o anumită lungime de undă (385 - 600 nm) se transformă în lumirodopsină, compus intermediar, instabil, colorat în roșu-portocaliu și care la întuneric, duce la formarea metarodopsinei, produs labil și de culoare galbenă. Tot la întuneric, dar în prezența apei, are loc descompunerea metarodopsinei în retinal și opsină, în care aldehida vitaminei A se găsește sub formă de izomer trans, formă biologic inactivă.

Întreg acest proces fotochimic de descompunere a rodopsinei este ireversibil. Ulterior, în prezența retinenreductazei și a NAD-ului retinalul -trans este redus în retinol-trans care părăsind retina ajunge în torrentul circulator, unde suferă o nouă modificare stereochemică sub acțiunea unei izomeraze pentru a forma retinolul-cis, formă activă.

În urma acestui proces, o parte din vitamina A se consumă, necesitînd un aport exogen de vitamină A și are loc eliberarea de gru-

pări sulfhidrilice libere care produc energia necesară declanșării impulsului nervos.



Aportul insuficient de vitamină A, duce la o sinteză scăzută de rodopsină, în consecință asistăm la o scădere a acuității vizuale, la o pierdere a capacității de adaptare la întuneric, afecțiune cunoscută sub denumirea de hemeralopie, iar în stadiu mai avansat de nictalopia proces prompt reversibil, dacă se corectează deficitul de vitamină A.

Acest stadiu inițial de carență în vitamina A este dificil de diagnosticat la sugari și copii mici, singurul simptom obiectiv fiind edemul retinian. În urma unei hipovitaminoze de lungă durată sau accentuate, apar modificări degenerative grave, ce se traduc prin keratinizarea celulelor conjunctivale și ale corneei, ducând

la ulcerarea acestora. Acest stadiu se numește xerofthalmie și poate duce la orbire. Tulburările trofice, pot fi însoțite și de suprainfecție, care duce la perforarea corneei și a globului ocular, mai ales la sugari, dând keratomalacie.

Rol epitelioprotector.

Funcția și integritatea structurală a celulelor epiteliale din tot organismul depind de un aport suficient de vitamină A. Carența în vitamină A, alterează morfologic și funcțional celulele epiteliale. Hipovitaminoza determină transformări atrofice și metaplastice ale tegumentelor. Se produce o cheratinizare a epiteliiilor, care prezintă un intens proces de descumare, devenind mai sensibile la infecții. Pielea devine uscată, iar secreția sudorală diminuează în cantitate. Leziunile cutanate se pot generaliza pe tot corpul în afară de față, suprafețele palmare și plantare. Părul devine uscat și friabil, pe unghii apar strițiuni transversale și longitudinale iar pielea degetelor devine rugoasă.

Epiteliul căilor respiratorii superioare și ale tubului digestiv suferă modificări morfofuncționale.

Rol în funcția glandelor endocrine.

În funcția aparatului genital, carența vitaminică, duce la o cheratinizare a tractusului genital, afecțiune cunoscută sub denumirea de colpocheratoză, semn ce este destul de precoce. Se remarcă o tulburare în funcția ovariană mergând până la sterilitate.

Alte roluri.

Carența vitaminică, este însoțită de o mare frecvență în formarea de calculi urinari multipli. Resturile epiteliale formează nucleii calculilor care se dezvoltă.

Ca în toate cazurile de carență, a factorilor esențiali, lipsa vitaminei A, duce la o întârziere în creștere și dezvoltare normală, a organismelor tinere.

Datorită acțiunii de apărare a epiteliiilor, vitamina A joacă și un rol antiinfecțios. De asemenea vitamina produce o modificare a echilibrului mineral în sînge, în sensul că în hipovitaminoză, fosforul, calciul, magneziul și potasiul scad.

La nivelul cavității bucale, starea de hipovitaminoză se tra-

duce prin cheratinizarea și tumefacția gingiilor. În perioada de formare a dinților poate să ducă la imperfecțiuni sau la absența smalțului și a dentinei. Blocarea lumenului canalelor excretoare glandulare de către celulele epiteliale descuamate poate diminua secreția salivară.

Hipervitaminoza A.

Aportul crescut de vitamină A, produce un sindrom toxic cunoscut în special la copii. De obicei aceste aporturi mari erau rezultatul unui exces de vitaminoterapie profilactică sau din cauza folosirii gresite a uleiului din ficatul unui pește, denumit percomorf, în locul uleiului din ficatul de morun, mai puțin bogat în vitamina A.

Între începutul supradozării și apariția semnelor clinice de intoxicație, există o perioadă latentă de 4-6 luni sau chiar mai mult.

Semnul cel mai manifest de hipervitaminoză este apariția unor tumefacții subcutanate, de obicei la antebraț, dar care pot să apară și în alte regiuni. Leziunile sînt sensibile și dureroase. Un alt simptom caracteristic este dat de leziunile osoase ce sînt multiple. Nu lipsește nici anorexia, pruritul, buzele uscate și fisurate, părul rar și aspru.

Tratamentul constă numai în simpla suspendare a vitaminei. Cea mai mare parte din simptome dispar în curs de o săptămînă.

Necesarul organismului în vitamine.

Nevoia de vitamină A este legată de cantitatea necesară de vitamină pentru menținerea unei adaptări normale la întuneric, la care se adaugă un cunquant suplimentar de siguranță pentru acoperirea variațiilor de absorbție și utilizare a vitaminei.

Noul născut dispune de un depozit de vitamină A în ficat, obținut de la mamă prin circulația feto-placentară. Nevoia zilnică a copiilor se situează între 1000 - 2000 U I. Adultul are nevoie în medie de 3000 U I. În sarcină și alăptare, ca și persoanele cu profesii, la care vederea este suprasolicitată, nevoia zilnică este mult crescută față de cea a adultului.

Vitaminele D

Grupul vitaminelor D, este format din cinci vitamine cu structură chimică și acțiune fiziologică asemănătoare având indicele numeric de la 2 - 6.

Structura chimică

Vitaminele D sînt derivați ai sterolilor fiind de tipul androstandienului. La carbonul 3 al primului ciclu (ciclu A) prezintă o grupare hidroxil (- OH). Ciclul II (ciclu B) prezintă legături duble conjugate, pînă la 3, în poziția 5,7 și 10, ciclul fiind deschis.

Catena laterală este nesaturată și conține 9 atomi de carbon, fiind legată de ciclul pentagonal al nucleului sterolic, la nivelul carbonului 17. Identitatea ciclurilor conferă proprietatea cunoscută, antirahitică, fiind dependentă de existența dublelor legături conjugate în ciclul II.

Relația dintre structură și funcție.

Vitaminele sînt active cît timp gruparea hidroxilică din poziția 3 este liberă. Esterii vitaminelor D sînt inactivi. Intensitatea acțiunii vitaminice este legată de structura catenei laterale, avînd o specificitate de compus. Catena laterală saturată conferă o activitate mai redusă. Prin înlocuirea grupării metil cu gruparea etil, activitatea de asemenea scade.

La aceste vitamine se întîlnește și o specificitate de specie în sensul că nu acționează egal asupra diferitelor animale.

Provitaminele D.

Provitaminele D, au structura asemănătoare vitaminelor D, cu deosebirea că ciclul II al nucleului sterolic este închis și prezintă două duble legături conjugate în poziția 5 și 7. Următorii steroli pot funcționa ca provitamine: ergosterol, 7-dehidrocolesterol, 22-dihidroergosterol, 7-dehidrositosterol și 7-dehidrostigmasterol.

Biogeneza.

Transformarea provitaminelor în vitaminele D, reprezintă un proces chimic complex, care are loc în mai multe etape sub acțiunea razelor ultraviolete, catodice, emanații de rădăcină, etc,

Procesul este deci fotochimic, ireversibil și dependent de lungimea de undă. Etapele de activare a ergosterolului în vitamină D_2 sînt următoarele:

Ergosterol \longrightarrow lumisterol \longrightarrow tahisterol \longrightarrow vit D_2

Etape de transformare a ergosterolului în lumisterol, constă în deplasarea radicalului metil de la nivelul C_{10} din poziția cis în poziția trans, față de planul moleculei. Această modificare de epimerizare este caracteristică tuturor provitaminelor cu același sistem de duble legături conjugate, cum este ergosterolul, 7-dehidrocolesterolul și 22-dihidroergosterolul. Lumisterolul prezintă absorbția maximă la 265 și 280 nm.

Etape de transformare a lumisterolului sub acțiunea razelor ultraviolete constă în deschiderea ciclului între C_9 și C_{10} cu formarea unei duble legături între C_1 și C_{10} din ciclul A. Ca urmare rezultă tahisterolul. Acesta prezintă proprietatea de a crește nivelul calciului plasmatic, fără însă să prezinte o acțiune antirahitică. Absorbția maximă are loc la 268, 280 și 294 nm. Este antioxidabil.

Un derivat hidrogenat, este dihidrotahisterolul, cunoscut sub denumirea de AT_{10} sau compusul antitetanic 10. Acest produs previne și vindecă tetania, fiind de 10 ori mai activ decât tahisterolul.

Tahisterolul, precursorul vitaminei D_2 , prin iradiere, suferă deplasarea dublei legături dintre C_{10} și C_1 între gruparea metil substituită și C_{10} cu formarea unei grupări metilenice. ($=CH_2$) Rezultă Vitamina D_2 sau calciferolul, caracterizată prin proprietatea fiziologică, cunoscută, de a preveni rahitismul.

Suprairadierea vitaminei D_2 duce la pierderea proprietății antirahitice și transformarea ei într-o serie de produși toxici și anume toxisterolul și supraesterolul I și II.

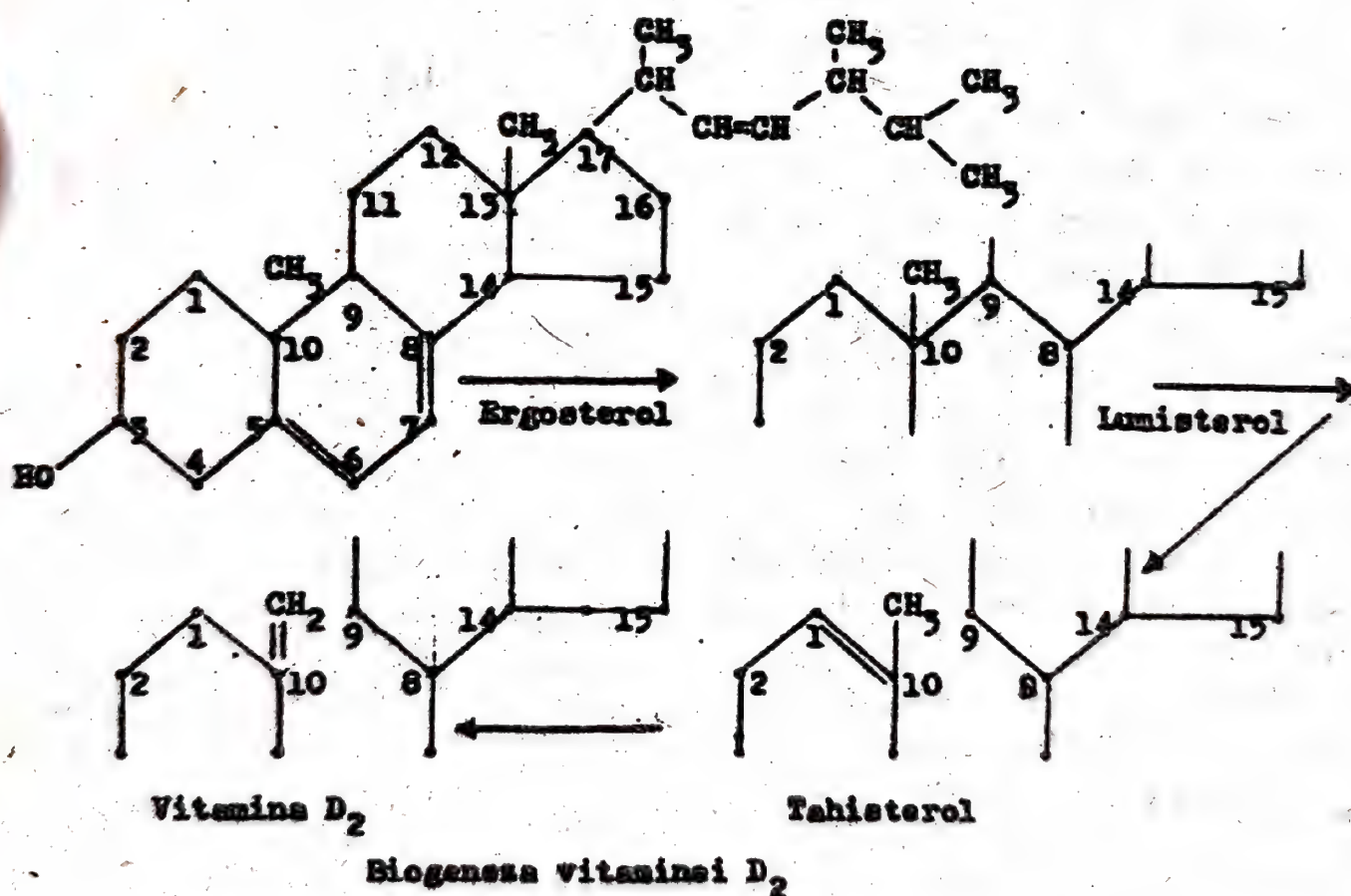
In vivo, sub acțiunea razelor ultraviolete, acești produși nu apar, datorită probabil unui mecanism protector ce se găsește în piele.

Provitamina 7-dehidrocolesterolul prezintă 3 duble legături conjugate în ciclu, la nivelul C_5 , C_7 , și C_{10} . Catena laterală este saturată. Se găsește în piele și prin iradiere la lungimea de undă



de 286 nm se transformă în vitamină D₃ sau colecalciferol.

Provitamina D₄ este 22-dehidroergosterolul. Se deosebește de provitamina D₂ prin aceea că are catena laterală saturată. Provitamina D₅ sau 7-dehidrostosterolul are catena laterală saturată și la C₂₄ o grupare etilică. În sfârșit, provitamina D₅ sau 7-dehidrostigmasterolul, prezintă legătură dublă între C₂₂-C₂₃.



Proprietăți fizice.

Provitaminele D, sînt relativ termostabile, distrugîndu-se la 180 °C; sînt rezistente la acțiunea oxigenului. În mediu acid sînt mai stabile decît în mediu alcalin. Vitamina D₂ este optic activă, fiind dextrogiră.

Surse naturale.

Cea mai bogată sursă naturală de vitamine D este uleiul din ficatul peștelui Cambula. Alte surse bogate sînt date de uleiurile din ficatul peștilor osoși (ficatul de ton albastru). Cantitatea de vitamină crește de la 100 UI cît este în ficatul de Morrhua pînă la 4000 UI / gram cît este în ficatul de ton albastru. Alte surse animale de vitamină D sînt date de gălbenusul de ou, untul, smîntîna și laptele. Dacă animalele au primit în prealabil, ergosterol iradiat, conținutul în vitamină D al alimentelor crește.

Alimentele de origine vegetală sînt în general surse sărace în vitamină D, lipsind în multe uleiuri vegetale. Drojdia de bere iradiată, capătă o mare putere antirahitică, datorită cantității mari de ergosterol pe care o conține.

La animalele superioare, pielea este bogată în provitamine D care sub acțiunea razelor ultraviolete se transformă în vitaminele corespunzătoare.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție.

Calea cea mai eficace de administrare a vitaminei D este tractusul gastro-intestinal. Vitamina D poate pătrunde și prin pielea intactă sau poate fi injectată subcutan sau intramuscular, atunci cînd este asociată cu un vehicul gras.

Pentru a putea fi absorbită la nivelul vilozităților intestinale este necesară prezența bilei și a grăsimilor. Din cantitatea ingerată, 25 % se elimină prin materii fecale. De asemeni, în procesul absorbției, un rol important îl joacă doza administrată și gradul dispersiei. Cu cît doza este dată în mai multe reprize și în concentrații relative, cu atît este mai bine absorbită. Vitamina D circulantă este legată de albumine și alfa₂ globuline. De aportul în vitamină D, beneficiază toate țesuturile și organele care în urma administrării de vitamină, devin puternic antirahitice. Calciferolul nu este forma activă a vitaminei D în țesuturi. Forma metabolică activă care induce transportul calciului prin peretele intestinal este 1, 25 dihidroxicolecalciferol ($1,25 - (OH)_2 - D_3$). Prima hidroxilare la C₂₅ are loc în mitocondria hepatică iar a doua hidroxilare la C₁ în rinichi. Sinteza este reglată de nivelul calciului din ser, fiind inhibată de nivelul normal sau crescut de calciu și crescută



în hipocalcemie. În afecțiunile renale cronice, de asemenea sinteza este perturbată.

Vitamina D nu este distrusă de țesuturi ci se pierde încet prin excreția. Dovadă o constituie faptul că în intoxicația cu vitamina D sînt necesare cîteva luni pînă cînd calcemia revine la normal. Călea cea mai cunoscută și de elecție pentru eliminarea vitaminei D o reprezintă laptele. Celelalte căi sînt puțin cunoscute.

Rol în organism.

Vitamina D îndeplinește în organism multiple roluri: rol în metabolismul fosfo-calcic, în metabolismul acidului citric, lipidic, glucidic și al unor acizi aminați.

Rol în metabolismul fosfo-calcic.

Pentru înțelegerea rolului vitaminei D în metabolismul fosfo-calcic, trebuie notat că lipsa vitaminei D declanșează o serie complexă de fenomene, interesînd și hormonul paratiroidian. Rolul vitaminei D, constă în primul rînd în intervenția sa în procesele de absorbție intestinală.

Astfel, vitamina D împiedică eliminarea fosforului și calciului prin materiile fecale. Efectul primar constă în împiedicarea excreției de calciu, care face să scadă excreția de fosfor, împiedicînd în felul acesta formarea de fosfați de calciu insolubili în intestin. Scăderea excreției de calciu este de fapt rezultatul absorbției crescute din intestin.

Ca urmare a acestui proces crescut de absorbție are loc creșterea nivelului calciului plasmatic și, secundar acestuia, scăderea secreției hormonului paratiroidian. Din această cauză scade excreția de fosfați prin urină și crește fosforul plasmatic.

Favorizînd absorbția calciului, care asociată cu un aport suficient de calciu, vitamina D menține concentrația normală a calciului extracelular și înlesnește depunerea sărurilor de calciu în oase ca urmare a unirii ionilor de calciu cu ionii de fosfat.

Pentru formarea acestui compus, fosfatul tricalcic, în cursul procesului de osificare este necesară menținerea raportului Ca:P la valoarea de 1-2.

Procesul de mai sus, este rezultatul acțiunii dozelor fiziolo-

gice de vitamină D asupra absorbției intestinale.

În lipsa vitaminei D, absorbția calciului nu se mai face în măsura necesară, ca urmare are loc o scădere a calciului din plasmă și secundar acestuia o creștere a hormonului paratiroidian și deci o demineralizare a scheletului.

Carența în vitamina D la copil duce la apariția rahitismului, la care sînt asociate și alte cauze și anume:

- Factori climatici. Lipsa soarelui și deci a razelor ultraviolete, face ca 7-dehidrocolesterolul din piele să nu se mai transforme în vitamină D₃. Incidența rahitismului este mai mare în zonele cu latitudine nordică, datorită faptului, că soarele este mai aproape de orizont ca și iarna, stratul atmosferic împiedicînd pătrunderea razelor ultraviolete. Există o fluctuație a fosforului sanguin, care este scăzut iarna și crescut vara. Lumina solară își exercită efectele sale și indirect prin reflexie (de pe cer, apă, clădiri de culori deschise)

- Factori alimentari. Aceștia constau în primul rînd în prezența vitaminei D în alimente, apoi o cantitate suficientă și într-un anumit raport a calciului și fosforului care trebuie să fie de 2. Unele substanțe din alimente ca acidul lauric din margarină, acidul oxalic din roșii, formează complexe insolubile cu calciu, împiedicînd absorbția acestuia.

Excesul de alcaline duce la formarea de fosfați amoniacomagnezieni care se elimină prin materiile fecale.

Cerealele au un efect anticalcifiant, datorită faptului că fosforul se găsește sub formă neutilizabilă și anume ca acid inozit-hexafosforic sau fitic. Ac. fitic se combină cu calciu și magneziu formînd un compus complex, fitina. Fierberea cu acid clorhidric, hidrolizează acest compus, punînd în libertate, fosforul, calciul și magneziu într-o formă utilizabilă, favorizînd calcificarea.

- Factorii digestivi. Lipsa bilei, deranjamentele intestinale pot favoriza apariția rahitismului.

- Vîrsta și ritmul creșterii. Rahitismul este boala primilor ani de viață, putînd debuta chiar la cîteva săptămîni după naștere, dar mai frecvent între luna a treia și a zecea. După doi ani de la

nagtere, rahitismul apare rar și nici nu progresează după această perioadă. Copii imaturi sînt susceptibili la rahitism, datorită rezervelor incomplete. Ritmul mai accelerat de creștere, favorizează apariția rahitismului.

Modificările caracteristice, biochimice, apar atît în sînge cît și în urină.

În sînge, apare o scădere a valorii fosforului mineral, care reprezintă de fapt un semn de mare valoare diagnostică. Calciul este de obicei normal, dar poate scădea în timpul evoluției rahitismului, ducînd la apariția fenomenelor de tetanie. Conținutul în magneziu este crescut. Fosfataza alcalină este întodeauna crescută de la 10 U Bodanschi cît sînt normale la copil la 150 U B.

În urină se constată o eliminare crescută de fosfați acizi mai ales în insuficiență de amoniogeneză iar în materii fecale se constată prezența fosfaților amoniaco-magnezieni.

Rahitismul adulților este cunoscut sub denumirea de osteomalacie; datorită fie conținutului sărac în vitamină D a alimentelor, fie unei proaste absorbției intestinale, el poate apărea și la această vîrstă.

Rolul vitaminei D, în unele metabolisme.

Vitamina D, intervine în metabolismul citratului, mărindu-i concentrația în sînge. Acidul citric deține un rol în procesul de osificare prin formarea de citrat de calciu, compus solubil și ușor absorbabil.

Metabolismul lipidic, este strîns legat de efectul vitaminei D. Lipsa de grăsimi din alimentație împiedică absorbția vitaminei.

Metabolismul glucidic este stimulat de prezența vitaminei D, care asigură fosforilarea hexozelor, după cum metabolizarea aminoacizilor, în special histidina, este strîns legată de prezența vitaminei D.

Relația dintre vitamina D și dezvoltarea dentiției.

În stările de hipovitaminoză D, la tineri are loc o întîrziere în apariția dentiției definitive, îngroșarea țesutului osos a maxilarilor și lipsa de regularitate în implantarea dinților. Smaltul dentar este decalcificat, prezentînd o pigmentație anormală.

Administrarea vitaminei D la copii mici, favorizează dezvoltarea și maturarea dinților normali, mărind rezistența față de apariția cariilor.

Anomaliile structurale a dinților pot fi deci legate de aportul în vitamină D, gradul de iradiere, aportul de alimente anticalcificante și de aportul de calciu, fosfor și magneziu.

Hipervitaminoza D.

Administrarea de cantități mari de vitamină D, duce la tulburări metabolice cunoscute sub denumirea de hipervitaminoză D, fiind deci un sindrom toxic. Tabloul biochimic constă în creșterea valorii calciului în sânge și a azotului neproteic iar valorile fosforului variază.

Elementul patologic caracteristic, cu consecințe grave, este calcificarea metastatică în țesuturile moi și în special nefrocalcinosa, calcifierea aortei, anorexie etc.

Prin suprimarea administrării de vitamină D, prin aplicarea unui regim sărac în calciu și printr-un aport crescut de lichide, asistăm la o mobilizare lentă din țesuturile moi a calciului și o revenire la normal a calcemiei. Funcția renală atunci când nu a fost compromisă grav se normalizează.

Necesarul organismului în vitamină D.

Necesarul organismului în vitamină este variabil; sugarul și gravidele au nevoie de 400 U I zilnic, iar adultul de 15 U I.

Vitaminele E

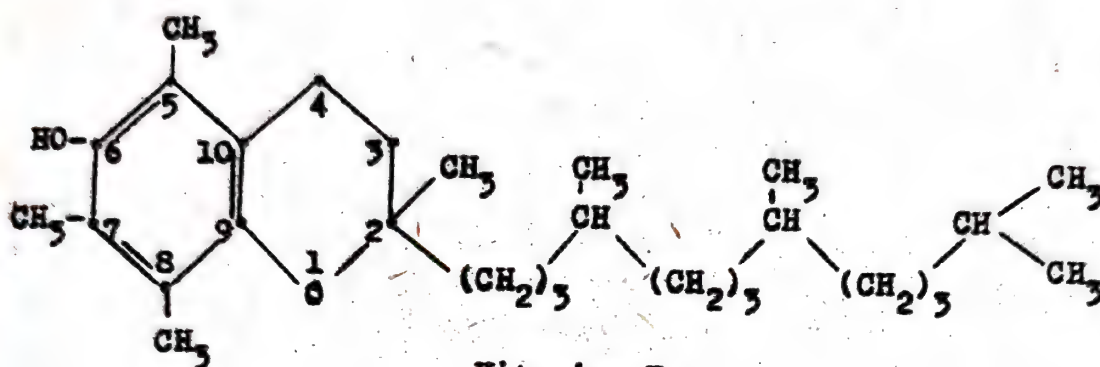
Vitaminele E sau tocoferolii, denumiți încă și factorul anti-sterilității, sînt în număr de șapte cu structură analoagă, dintre care primii patru au fost cei mai bine studiați. Sînt cunoscuți sub denumirea de alfa, beta, gama și delta tocoferolul. Ca și vitaminele descrise pînă acum, sînt liposolubile.

Structura chimică.

Tocoferolii sînt derivați ai cromanului. Nucleul de croman este format dintr-un ciclu benzenic și un heterociclu, format la rîndul lui din 5 atomi de carbon și un oxigen piranic în poziția para. La nivelul C₂ ciclul oxigenat este substituit printr-un rest de fitol. Alfa tocoferolul sau vitamina E, prezintă la C₆ o fun-

25

ctie -OH. La nivelul C_2 prezintă un radical fitil, iar la C_2, C_5, C_7 și C_8 câte un radical metil.



Vitamina E

β -tocoferolul prezintă un metil mai puțin în poziția 7. δ -tocoferolul conține un metil în minus în poziția 5. δ -tocoferolul prezintă numai un singur radical metil în poziția 8.

În prezent tocoferolii au fost sintetizați pornind de la hidrochinone și bromură de fitil în prezența unui catalizator.

Relația dintre structură și funcție.

Modificarea structurii chimice a catenii laterale duce la pierderea activității biologice. De asemenea, activitatea biologică este strâns legată de numărul radicalilor metil de la nucleul benzenic, α -tocoferolul fiind cel mai activ.

Proprietățile fizice.

Vitaminele E se prezintă sub formă uleioasă. Prin esterificare dau compuși cristalini. Aerul și razele ultraviolete îi descompun. Hidrochinona, exercită o acțiune de protecție față de agenții oxidanți.

Surse naturale.

Tocoferolii sînt sintetizați numai de organismele vegetale, de frunzele verzi ale acestora, unde se găsește fitolul ce însoțește clorofila. Semințele, dar mai ales embrionul acestora, conțin o cantitate mare de vitamină E. O sursă bogată în vitamină E o reprezintă

tă uleiurile vegetale.

Absorbție, metabolism și excreție.

Vitamina E este incomplet absorbită la nivelul tractusului gastru-intestinal; 50 % excretându-se prin materii fecale. Ingerarea de tocoferol extraalimentar duce la creșterea eliminării. După absorbție, ajunge în torrentul circulator pentru ca în cele din urmă să fie distribuite tuturor țesuturilor. Țesutul adipos prezintă cea mai mare cantitate de vitamină E. Se elimină prin lapte și ouă.

În urină cantitatea de vitamină E eliminată este foarte mică. În fecale cantitatea de tocoferol este datorită eliminării prin bilă. Metabolismul intermediar al tocoferolilor la nivelul țesuturilor nu este cunoscut.

Rolul în organism al vitaminelor E.

Prin modificarea conținutului în grăsimi și proteine, a unui regim sărac în vitamină E, apar la animalele de experiență o diversitate de semne și simptome. În starea de carență, sînt interesate organele de reproducere, mușchii și sistemul cardio-vascular.

Organele de reproducere.

Absența vitaminei E la mascul, duce la o sterilitate ireversibilă datorită degenerării epiteliului germinativ. La femelă carența moderată lasă dezvoltarea normală a fătului care ulterior moare și are loc resorbția conținutului uterin, datorită unui viciu al circulației fetale.

Distrofia musculară.

Leziunile anatomice constau dintr-o degenerescență hialină, pierderea striatiilor musculare, reacții inflamatorii în țesutul interstițial conjunctiv și calcifierea fibrelor musculare necrozate. Mecanismul constă, în parte, dintr-un consum exagerat de oxigen de către țesutul muscular interesat și modificări ale sistemelor enzimice.

Sistemul cardio-vascular.

Acest aparat este interesat și el, ca urmare a distrofiei mușchiului cardiac.

Alte roluri.

În procesul de fosforilare oxidativă, vitamina E participă la nivelul catenei de oxidare a citocromilor, intervenind în me-

canismul transferului de electroni între citocromul b și c.

Vitamina E prezintă o acțiune antioxidantă, datorită grupului -OH. Ca urmare are un efect protector asupra grăsimilor evitând rănirea. Acest efect protector se exercită și asupra țesuturilor.

Necesarul organismului în vitamina E.

Necesarul organismului în vitamină nu depășește 30 mg pe zi, pentru un adult, ce se capătă printr-un regim normal.

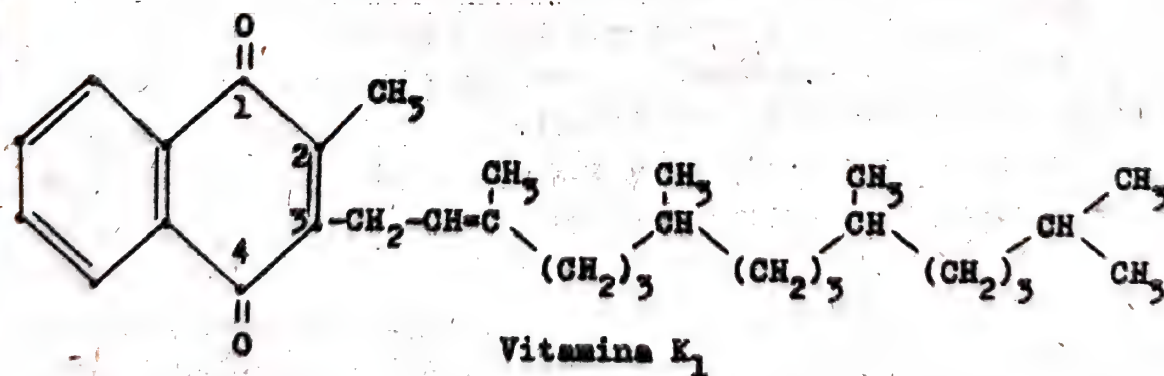
Vitaminele K

Grupa vitaminelor K, mai poartă denumirea și de Vitamine de coagulare, vitamine antihemoragice, factor protrombinic sau Phyllochinone. Reprezentanții acestui grup sînt vitaminele K_1 și K_2 caracterizați printr-o mare activitate biologică.

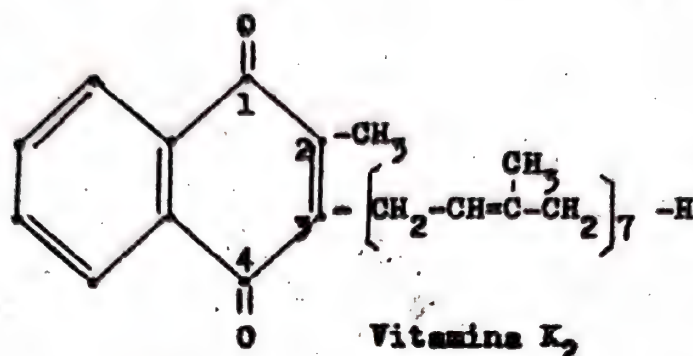
Structura chimică.

Toate vitaminele K sînt derivați de naftochinonă, fiind formați dintr-o catenă izoprenică aciclică, saturată sau nesaturată, legată de un ciclu naftochinonic.

Vitamina K_1 de origine vegetală este un 2-metil-1,4-naftochinonă, care prezintă în poziția 3 un radical corespunzător fitului ($C_{20}H_{39}$) de unde și denumirea de filoquinonă.



Vitamina K_2 de origine animală, prezintă în aceeași poziție un radical difarnesil ($C_{30}H_{49}$) de unde și denumirea de farnoquinonă.



Un număr de derivați sintetici ai naftochinonei, prezintă o activitate asemănătoare cu ai vitaminei K naturale. Dintre aceste substanțe, face parte menadiona, care se deosebește de grupa vitaminelor K naturale prin prezența unui H în locul radicalului substituit în poziția 3 a ciclului.

Relația dintre structură și funcție.

Pentru ca un compus să manifeste proprietăți de vitamină K, trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să prezinte un nucleu benzenic nesubstituit.
- prezența radicalului metil în poziția 2
- prezența unui substituent în poziția 3

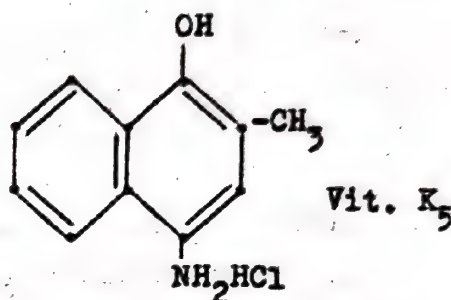
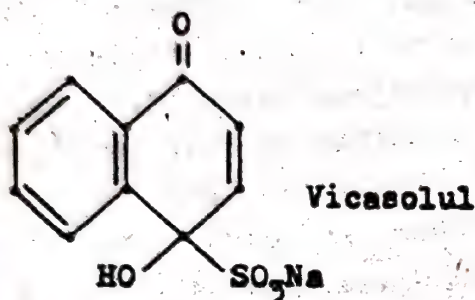
Substituentul din poziția 3 poate varia, modificând și activitatea. Astfel, prezența unui H, conferă compusului proprietăți remarcabile de vitamină K, substituția cu un radical metil sau cu o grupare hidroxică scade mult din activitate. Astfel, fticolul, compusul hidroxic prezintă 1/500 din activitatea menadionei, compus nesubstituit.

Dacă substituentul din poziția 3 este o grupare amino sau o catenă laterală lungă, ceea ce caracterizează vitaminele naturale, activitatea vitaminică devine maximă, mai ales dacă numărul atomilor de carbon este de 20 -30.

Menadiona, compus sintetic hidrosolubil, este tot atât de activă ca și vitamina K₁ dacă se ține cont de molaritate. Derivații activi hidrosolubili de menadionă, reprezentați prin sarea de sodiu

a bisulfidului sau sarea tetrasodică a esterului acidului difosforic se transformă în organism în menadionă.

Dacă grupările -OH din pozițiile 1 și 4 a menadionei se înlocuiesc cu una sau două grupări aminice se obține vitamina K₅, K₆, sau K₇ care se prezintă sub formă de monoclorhidrat sau diclorhidrat



Unele benzochinone cu substituții poliizoprenice se găsesc în natură, asociate vitaminei K. Astfel, cloroplastele din plante, conțin plastochinone, iar mitocondriile din plante, bacterii și animale conțin ubiquinone. Acestea nu pot înlocui vitamina K în biosinteza factorilor coagulării ai sîngelui.

Proprietăți fizice.

Vitaminele K, sînt substanțe liposolubile, prezentîndu-se sub formă de ulei galben-deschis, cu maximă de absorbție diferite, ceea ce permite diferențierea lor. Menadiona ca și derivații săi sînt solubili în apă.

Surse naturale.

În natură vitaminele K sînt găsite în regnul vegetal împreună cu clorofila. Lucerna, varza, acele de brad, sînt surse principale de vitamină K. Prin uscarea, vitaminele K nu se distrug. Dintre sursele animale, numai ficatul de porc și gălbenusul de ou, conțin vitamina K.

O sursă importantă de vitamină, o reprezintă flora microbiană intestinală, dar în general toți germenii sînt răspunzători de existența vitaminei K. La majoritatea mamiferelor, există o simbioză între flora intestinală și organism, în sensul că vitamina K, produsă de flora microbiană este folosită de organism, ceea ce explică

apariția stărilor de hipovitaminoză K în urma distrugerii florei intestinale sau starea de hipovitaminoză de la noii născuți a căror floră intestinală nu este încă dezvoltată.

În felul acesta se explică și independența multor animale față de aportul alimentar pentru vitamina K.

Absorbție, metabolism și excreție.

Aportul exogen alimentar cît și flora intestinală, asigură organismul cu vitamină K, cu condiția prezenței acizilor biliari, în special a acidului dezoxicolic. Prezența grăsimilor, o bună funcție hepatică și integritatea mucoasei intestinale sînt condiții necesare, resorbției vitaminelor. Pentru vitamina K hidrosolubilă, absorbția nu necesită condițiile de mai sus. Vitamina K este transportată de limfă, toate organele și țesuturile beneficiind de aportul în vitamină. În sînge concentrația este relativ mică, ficatul avînd în schimb o afinitate mai mare. Eliminarea se face prin materii fecale, laptele matern și probabil prin placentă.

Rolul în organism al vitaminelor K.

Vitamina K îndeplinește în organism multiple roluri: componentă principală în procesul de coagulare, participă în procesul de fosforilare oxidativă etc.

Rol în procesul de coagulare.

Pentru a înțelege rolul vitaminei în coagulare, trebuie să cunoaștem schema generală a coagulării sanguine. Se disting trei etape mari: formarea de tromboplastină endogenă inactivă, convertirea protrombinei în trombină și formarea de fibrină.

Formarea de tromboplastină endogenă inactivă, are loc cînd mai mulți factori plasmatici se asociază cu unul sau mai mulți factori plachetari în prezența ionilor de calciu.

Convertirea protrombinei în trombină are loc în prezența tromboplastinei inactive.

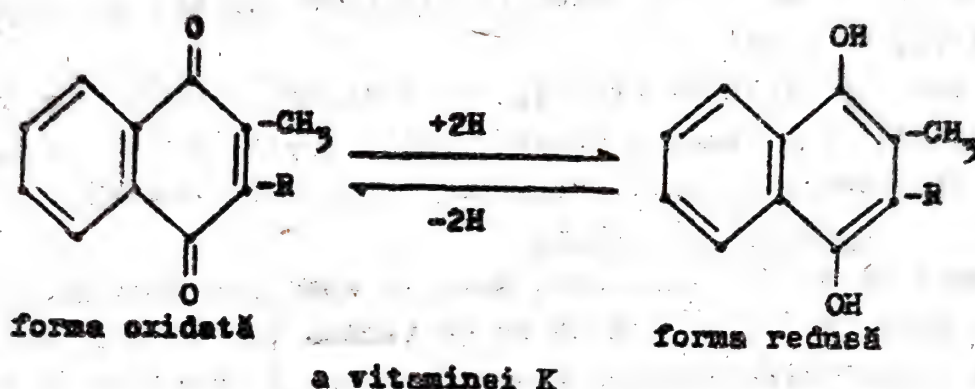
Formarea de fibrine se petrece ca urmare a acțiunii proteolitice a trombinei asupra fibrinogenului.

Acțiunea vitaminei K se exercită asupra concentrației de protrombină, influențînd sinteza acestuia de către ficat. Într-adevăr, mitochondriile de ficat incubate în prezența vitaminei K și proconvertină duc la sinteza de protrombină.



S-a emis ipoteza că datorită structurii chinonice, acestea ar avea un rol oxidoreducător; formarea chiagului ar fi rezultatul oxidării grupelor -SH ale fibrinogenului în grupe -S-S- ale fibrinei.

De asemenea, vitamina K ar fi coenzima în procesul de sinteză a protrombinei, grupa 1-4 naftochinonică, jucând rolul de transportor de hidrogen.



Rol în fosforilarea oxidativă.

În mitocondriile de ficat, există o enzimă - filoquinon reductaza - capabilă să ia hidrogenul de la NADH_2 , care îndeplinește două funcții: de transportor de electroni între două coenzime din lanțul respirator (dehidrogenazele piridinice și citocromi) și catalizator în generarea legăturilor fosfat macroergice.

Starea de hipovitaminoză.

Pînă-n prezent nu se cunoaște o carență de aport alimentar. Stările de hipovitaminoză, în consecință o hipoprotrombinemie, pot fi datorită următoarelor cauze:

- tulburări intestinale care au ca efect o proastă absorbție intestinală.
- o insuficiență hepatică, în care concentrația protrombinei, scade proporțional cu intensitatea leziunilor hepatice, ea răspunzând rareori la administrarea de vitamină K.
- o hipoprotrombinemie, care apare în prima săptămână de viață, denumită hipoprotrombinemie fiziologică, care beneficiază în parte de tratamentul cu vitamină, deoarece sînt mulți factori implicați în etiologia acestei afecțiuni. Ea se datorește unui deficit în vitamină K la mamă și a lipsei florei intestinale la noul născut.

După primele picături de lapte matern ingerate, de obicei, aceste simptome dispar dacă deficitul în vitamină nu este prea accentuat ca urmare a apariției florei intestinale la copil și deci a sintezei de vitamină K.

- hipoprotrombinemia de origine medicamentoasă, se poate datoră, bihidroxycumarinei, salicilatului, antibioticilor, fiecare intervenind prin acțiuni specifice.

- hipoprotrombinemia datorită stărilor febrile prelungite, poate constitui o cauză.

La toate grupele de vîrstă, manifestarea clinică a stării de carență o constituie hemoragia gastrointestinală, gingivoragia, epistaxisul, etc. Activitatea protrombinei este mult scăzută.

Hipervitaminoza K.

Starea de hipervitaminoză, duce la apariția unei anemii hemolitice la noii născuți însoțită de un tablou biochimic, care se traduce prin hiperbilirubinemie. Prematuritatea și carența în vitamină E cresc susceptibilitatea față de efectele toxice ale vitaminei K.

La adulți, hipervitaminoza K, duce la apariția de vărsături, porfirinurii și albuminurii.

Necesarul organismului în vitamina K.

Necesarul, este asigurat de flora intestinală ceea ce explică inutilitatea unui aport alimentar. Totuși cantitatea de vitamină K adusă de alimente este de 0,1 mg pe zi.

Antivitaminele K

Antivitaminele K, sînt analogi structurali ai vitaminei K, dar cu proprietăți antagoniste. Acțiunea antagonistă o au așa numitele molecule duble, rezultate din dedublarea simetrică a ciclurilor.

Astfel, dicumarolul, este o substanță care împiedică participarea vitaminei K la sinteza de protrombină, concurend pentru grupa prostetică, care se combină cu apoenzima pentru a forma enzima activă implicată în sinteza de protrombină. De asemeni inhibă fosforilarea oxidativă prin blocarea activității filochinonreductazei.

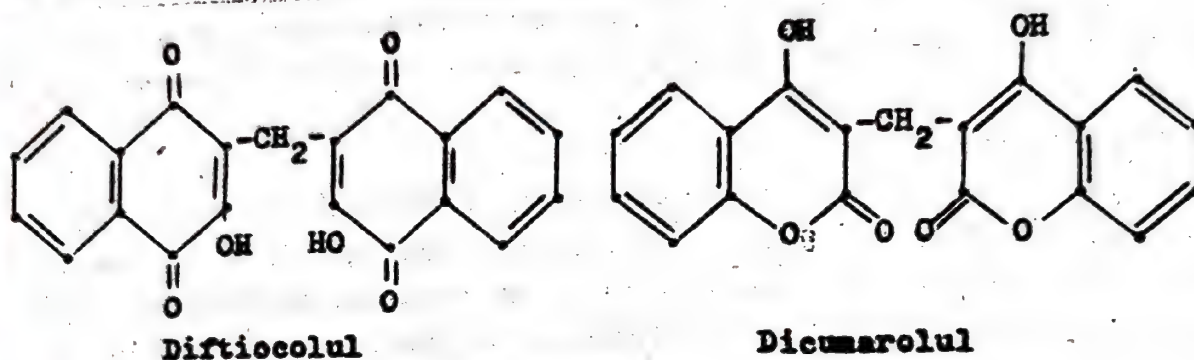
Diiticolul, este de asemeni o substanță, rezultată din dedublarea ciclurilor, cu proprietăți antivitaminice.

Metoxi-2-naftochinona, rezultă din înlocuirea radicalului metil din poziția 2 a menadionei cu grupa metoxi $-OCH_3$.

Ditioecumarolul, are un atom de S în locul atomului de oxigen din ciclul dicumarolului.

Salicilatul, acționează printr-un mecanism asemănător dicumarolului.

Tiroxina, are acțiune antivitaminică, explicată prin analogia de structură.

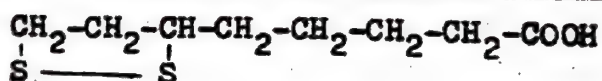


Acidul lipoic.

Acidul lipoic este o vitamină liposolubilă, implicată în creșterea unor microorganisme.

Structura chimică

Acidul lipoic este format dintr-un lanț de 8 atomi de carboni prezentînd în structura sa o funcție tiolică activă.



Rol în organism

Rolul esențial, independent sau alături de un echipament enzimatic în care intră, vitamina B₁, NAD-ul și HS-CoA constă în participarea în procesele metabolice, ca transportor de energie.

Surse naturale.

Sursa principală o constituie, drojdia de bere și ficatul. La om nu se cunosc încă manifestările de carență.

Vitaminele F sau acizii grași esențiali (A G E)

Sub denumirea de acizi grași esențiali, se înțeleg următorii acizi: acidul linoleic, linolenic și arahidonic, precum și acei a-

cizi care derivă din aceştia în cursul proceselor metabolice.

Într-un sens mai larg, această grupă cuprinde acizii graşi polinesaturaţi, cu 16-22 atomi de carbon şi 2 -6 duble legături, separate de un singur grup $-\text{CH}_2-$

Structura chimică.

Acţiunea vitaminică este strins legată de numărul şi poziţia dublelor legături. Funcţia carboxilică nu îndeplineşte niciun rol putând fi esterificată sau înlocuită printr-o funcţie de alcool primar.

Surse naturale.

Grăsimile animale şi vegetale conţin cantităţi importante de acizi graşi nesaturaţi. Aceştia sînt sintetizaţi de către vegetale, animalele luîndu-i de la plante. Pentru om sursa principală de vitamine o constituie grăsimea şi laptele. În grăsimea vegetală se găsesc sub formă de trigliceride iar în grăsimea animală sub formă de fosfolipide şi esteri de colesterol.

Absorbţie, metabolism şi excreţie.

Absorbţia, presupune prezenţa factorilor care asigură absorbţia substanţelor lipidice. În organism se fixează în grăsimea de depozit, ficat şi viscere de unde sînt mobilizaţi în funcţie de necesităţile organismului (dezvoltare şi lactaţie).

Rol în organism.

Acizii graşi esenţiali, reprezintă pentru organism o sursă de energie, intră în structura grăsimilor neutre şi a lipoizilor, formează esteri de colesterol, asigurînd mobilizarea acestora şi deţin un rol important în creştere (ac. linolenic) şi în menţinerea integrităţii epitelilor.

Starea de hipovitaminoză.

Lipsa din alimentaţie a acizilor graşi esenţiali, duce la modificări structurale ale ţesuturilor, oprirea creşterii şi a reproducerii. Apare o hipercheratoză a epitelilor, diminuîndu-se rezistenţa acestora faţă de infecţii. Ficatul prezintă o degenerescenţă grasă iar la nivel renal apar nefrite hematurice şi litiază renală.

Necesar.

Necesarul, este în funcţie de aportul lor caloric, trebuind să reprezinte 1 % din valoarea calorică globală.

Vitamine hidrosolubile.

Vitaminele hidrosolubile sînt reprezentate de un număr însemnat de factori alimentari esențiali, hidrosolubili, care se aseamănă prin larga lor răspîndire și prin strînsele lor legături funcționale. În schimb se deosebesc, prin structura lor chimică și prin acțiunea lor biologică.

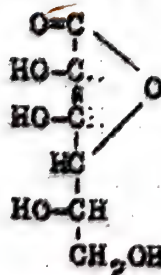
Majoritatea au putut fi obținute în formă pură, iar altele au putut fi sintetizate în laborator. Ei reprezintă primii factori alimentari esențiali recunoscuți, efectul lor biologic, constituind o contribuție importantă la stabilirea noțiunii de boală carențială.

Vitamina C

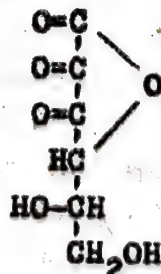
Vitamina C sau acidul ascorbic, face parte dintre vitaminele hidrosolubile cele mai răspîndite, deoarece este prezentă în tot regnul vegetal. Animalele, cu excepția primatelor și a cobaiului pot sintetiza această vitamină.

Structura chimică

Acidul ascorbic are formula brută $C_6H_8O_6$. Este un acid monobazic, a cărei grupă carboxilică, nu este o grupare acidă liberă ci blocată sub forma unei legături lactonice. Conține două grupe hidroxil cu funcție alcoolică la C_5 și C_6 și două grupe hidroxil cu caracter enolic la C_2 și C_3 . Prezintă o dublă legătură în moleculă, situată între C_2 și C_3 . Carbonii 5 și 4 sînt asimetrici, astfel că se poate prezenta sub forma a doi izomeri optic activi: forma L și forma D care diferă prin configurația de la C_4 . Ca urmare vitamina C are următoarea formulă:



Acid ascorbic redus



Acid ascorbic oxidat

Biogeneza vitaminei C

Procesul de formare a vitaminei C, este dependent de prezența unui complex de enzime și a unor sisteme reducătoare. Organul principal de sinteză la animale este ficatul, iar la păsări rinichiul. Glucoza fiind substanța care asigură biosinteza vitaminei C. Seria de reacții biochimice necesită o inversiune a întregii molecule, deoarece glucoza aparține seriei D iar acidul ascorbic pentru a fi biologic activ trebuie să aparțină seriei L. Sistemele enzimatiche specifice sînt reprezentate prin peroxidaza și ascorbinoxidaza la care este necesar și prezența sistemului citocromic precum și prezența ionilor de Mn și Mo.

Proprietăți fizice și chimice.

Vitamina C este o pulbere albă, cristalină, solubilă în apă, prezentînd o bandă de absorbție în ultra-violet caracteristică la 450 nm. Prezintă o mare putere reducătoare manifestată față de reactivul Fehling, azotatul de argint amoniacal, permanganatul de potasiu, 2-6 diclorfenol indofenol, iod, etc. Sub acțiunea unor agenți ca lumina, urmele de cupru, se oxidează. Fierberea prelungită și conservarea alimentelor timp îndelungat, distruge o parte din vitamină. Laptele pierde pînă la 20 % din cantitatea de vitamină C, prin fierbere în decurs de numai cinci minute. Conservarea industrială prin frig sau pasteurizare, distruge o cantitate neglijabilă de vitamină.

Acidul ascorbic se obține prin extracția sa din surse naturale și prin sinteză. La preparare trebuiesc luate toate măsurile de protecție față de posibilitatea de oxidare care distruge vitamina.

Surse naturale

Vitamina C se găsește în toate produsele verzi, precum și în fructe ca citricile, cireșele, etc.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție.

Acidul ascorbic este absorbit cu multă ușurință de tractusul gastro-intestinal. În unele cazuri patologice ca diareea, absorbția este în schimb mult redusă. În stările de aclorhidrie de asemeni vitamina C se distruge.

După absorbție, cantitatea de vitamină C crește în sânge, unde se găsește atât în plasmă cît și în celule. În leucocite și trombo-

cite, cantitatea este mai crescută. Ea este răspândită în toate țesuturile organismului, în special în țesuturile glandulare. Conținutul în acid ascorbic al plasmelor reflectă starea generală de saturație a organismului. Dacă concentrația în vitamina C a plasmelor este sub 0,5 mg %, trădează o concentrație sub optimă în întreg organismul, iar la valori sub 0,5 mg %, apar și semnele clinice de scorbut.

În organism vitamina C este în parte distrusă. Excreția din organism are loc numai când organismul este saturat în vitamină C. Există un prag renal de eliminare a vitaminei C, care variază de la individ la individ. Când organismul este saturat în vitamină C, concentrația vitaminei C în plasmă este aproximativ egală cu pragul renal. Dacă în acest caz se administrează cantități suplimentare de vitamină, cea mai mare parte se elimină prin urină.

Când țesuturile sînt sărace în vitamină C și deci valoarea ascorbinemiei este scăzută, administrarea de vitamină C, nu se însoțește de o eliminare prin urină, decît numai atunci cînd se atinge pragul renal de eliminare și deci organismul este saturat. Aceasta formează baza așa numitului, test de saturație, prin care se apreciază starea de vitaminoză a organismului.

Rolul vitaminei C în organism.

Acidul ascorbic și dehidroascorbic, formează un sistem redox în care acidul semi-dehidro-ascorbic, care se formează fie prin adăugarea unui electron la acidul dehidroascorbic, fie prin pierderea unui electron de către acidul ascorbic. Acest compus, reprezintă un intermediar foarte reactiv. Toate procesele metabolice, cuprinde reacții în care acidul ascorbic este oxidat.

Un rol important în organism îl deține vitamina C în reglarea formării și menținerii substanței intracelulare incluzînd collagenul din structura țesutului fibros, matricea oaselor, cartilagiului și a endoteliului vascular. Formarea țesutului conjunctiv, este legată de procesul de transformare a prolinei în hidroxiprolină, printr-o hidroxilare dependentă de prezența vitaminei C, hidroxiprolina intrînd în compoziția collagenului.

Vitamina C, acționează asupra unor sisteme enzimatic, fie în calitate de inhibitor fie ca activator. Astfel, prin această acți-

une intervine în procesele metabolice, catalizate de enzimele respective. Vitamina C, stimulează activitatea catalazei, esterazelor, amilaza hepatică, cathepsina și papaina. Inhibă în schimb, ureaza, și amilaza vegetală. Rolul protector s-ar datora, menținerii grupărilor tiolice sub formă redusă.

Vitamina C, intervine în creșterea organismului, alături de celelalte vitamine, având și rolul de a împiedica scăderea concentrației acestora din țesuturi.

Asupra metabolismelor, vitamina C are un rol important; lipsa ei împiedicând metabolizarea glucozei, stimulează oxidarea acizilor grași și influențează metabolismul acizilor aminați aromatici, în care ea participă ca o coenzimă în procesele de oxidare al unora dintre ei.

Acidul ascorbic, se comportă ca un agent reducător în metabolismul triptofanului, intervenind în reacțiile de hidroxilare, împiedicând ca para-hidroxifenilpiruvic-hidrolaza să fie inhibată de substratul său. Acidul dehidroascorbic, intervine în hidroxilarea triptofanului în 5-hidroxitriptofan.

De asemenea, vitamina C, constituie un intermediar în lanțul oxidările celulare, funcționând în procesele respiratorii ca un sistem redox, reversibil. Respirația celulară este influențată atât direct, cât și prin acțiunea de protecție pe care o exercită asupra sistemelor enzimatice.

Vitamina C, găsiindu-se în cantitate mare în glanțele endocrine, demonstrează că ea deține un rol important în buna funcționare a acestora.

În convertirea acidului folic în acid tetrahidrofolic, vitamina C joacă rol de donator de electroni, ceea ce explică apariția anemiei macrocitare în scorbut. Intervine deci în maturarea eritrocitului, dar și în fixarea ferului sub formă de feritină.

În sfârșit, vitamina C, ia parte la procesul de oxidare împotriva infecțiilor și la stabilirea imunității.

Starea de hipovitaminoză C

Lipsa unui aport suficient de vitamină C pentru organism, fie alimentar, fie datorită unor stări patologice, duce la apariția unei afecțiuni cunoscută sub denumirea de scorbut.

Primele modificări organice care apar sînt legate de rolul acestuia în formarea și menținerea substanței fundamentale intracelulare și a colagenului.

La copil, scorbutul survine în alimentația cu lapte de vacă, debutul bolii situîndu-se între 6-12 luni de la naștere. Afecțiunea se deosebește de cea a adultului deoarece influențează modul de creștere, de viață și nutriție la această vîrstă. Înainte de boala să devină manifestă, apar tulburări premonitoare, ca pierderea în greutate, insomnia, etc. Cele mai expresive semne ale bolii constituindu-le însă modificările osoase și hemoragiile. Dintre acestea, hemoragiile cerebrale (subdurale) determină compresii cerebrale cu manifestări de reacții meningeale. Gingivoragiile sînt excepționale la sugar și se întîlnesc la copii după apariția dentiției. Hematuria este frecventă.

La adult, scorbutul este destul de rar. Sînt necesare patru pînă la șapte luni de aport insuficient de vitamină C pentru a apărea primele simptome de avitaminoză. Cauzele apariției scorbutului la adult se pot datora și unor tulburări digestive: achilia gastrică, ca urmare a absenței pH-ului acid și a mucusului, tranzitul accelerat sau prezența unei flore microbiene în care predomină colii și tifoparatificii, care provoacă fie o imposibilitate de absorbție, fie o distrugere a vitaminei C în lumenul intestinal.

Sînt unele afecțiuni infecțioase, metabolice sau neoplazice, care necesită un consum sporit de vitamină C, ceea ce constituie o cauză de hipovitaminoză. La fel, anumite stări în care organismul este inapt să folosească vitamina disponibilă, ca în cazurile de hipovitaminoză globală.

Sîntomele, inițial sînt nespecifice după care apar gingivoragii și hemoragii în piele și mușchi.

Necesarul organismului în vitamină C.

Necesarul organismului în vitamină C este de 1 mg pe Kg de greutate, nevoie ce crește în unele cazuri patologice. Copii între 1-3 ani au nevoie de 35 mg pe zi, între 4-9 ani, 60 mg pe zi, între 10 - 15 ani, 90 mg pe zi, adulții în medie 75 mg pe zi, iar femeile gravide sau care alăptează au nevoie pînă la 150 mg pe zi.

VITAMINA B₁

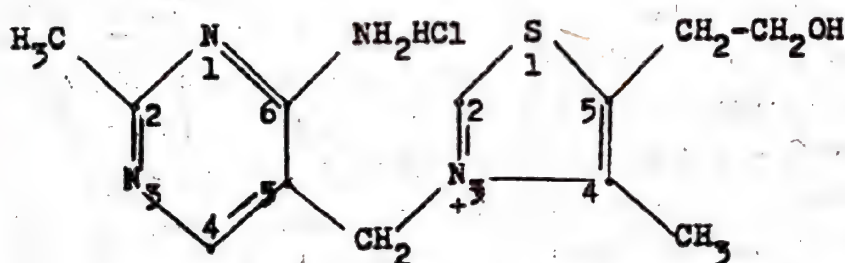
Vitamina B₁ tiamina sau vitamina antinevritică, reprezintă primul component al complexului de vitamine B, identificat din punct de vedere chimic.

Structura chimică

Vitamina B₁ este un derivat de pirimidină și tiazol, fiind formată deci din doi nuclei: un heterociclu hexagonal cu doi atomi de azot în ciclu (ciclu pirimidinic) care prezintă un radical metil în poziția 2 și o funcție aminică primară în poziția 4 și, un heterociclu pentagonal cu un atom de azot și unul de sulf în ciclu (ciclu tiazolic) de asemenea cu două substituții în nucleu; unul sub formă de metil în poziția 4 și una beta hidroxi-etilenică în poziția 5. Cei doi nuclei sînt uniți printr-o punte metilenică -CH₂-.

Vitamina B₁ apare ca o moleculă organică complexă, a cărui nucleu de pirimidină se găsește în mod obișnuit în natură; în schimb nucleul de tiazol este unic, aparținînd numai acestei vitamine.

Sub formă de clorhidrat, vitamina B₁ are următoarea structură:



Vitamina B₁

Relația dintre structură și funcție.

Integritatea structurală este necesară pentru ca vitamina B₁ să-și îndeplinească rolul său biologic. Modificări în structura vitaminei duc la pierderea parțială sau totală a proprietăților vitaminice iar uneori la formarea de compuși cu acțiune antagonistă. Produsele de clivare ale compusului sînt inactive. Nucleul pirimidinic, tiazolic cît și puntea metilenică, sînt necesare acțiunii vitaminice. De asemenea sînt necesare, pentru conferirea proprietăților biologice, prezența grupării amino din poziția 4 a nucleului piri-

midinice, și gruparea beta hidroxialchil din poziția 5 a nucleului tiazolic. Înlocuirea grupării metil cu o grupare propil îi reduce din activitate. Absența grupării metil din ciclul pirimidinic scade din activitatea vitaminică. Introducerea unui hidroxil în locul grupării amino din poziția 4 duce la inactivarea vitaminei.

Proprietățile fizice și chimice.

Vitamina B_1 se prezintă sub formă de cristale solubile în apă, glicerol și alcool. Este optic inactivă. Este adsorbită de cărbune și caolin, proprietate folosită pentru extragerea ei din lichidele biologice. Are miros caracteristic. Radiațiile ultraviolete, fierberea în mediu alcalin o distrug. Vitamina B_1 în mediu alcalin și în prezența fericianurii de potasiu sau a apei oxigenate, pierde doi hidrogeni, rezultând un compus cu proprietăți fluorescente, cunoscut sub denumirea de tiocrom. Există și o transformare asemănătoare în organism, catalizată de o enzimă, tiamin dehidrogenaza, prezentă în unele glande cu secreție internă, hipofiză, tiroidă, precum și în sânge. Tiamina trece în tiocrom, sub influența acestei enzime.

Surse naturale.

Omul ia vitamina B_1 din alimente, în special din pâinea integrală, carne, fasole, varză, gălbenus de ou, salată verde, etc. La calcularea aportului alimentar în vitamină B_1 trebuie avut în vedere pierderea legată de fierberea alimentelor și conservarea lor. Este știut că prin fierbere aproximativ 25-50 % din vitamina B_1 se distruge iar prin conservare o parte din această vitamină trece în apa de conservare.

Absorbție, metabolism și excreție.

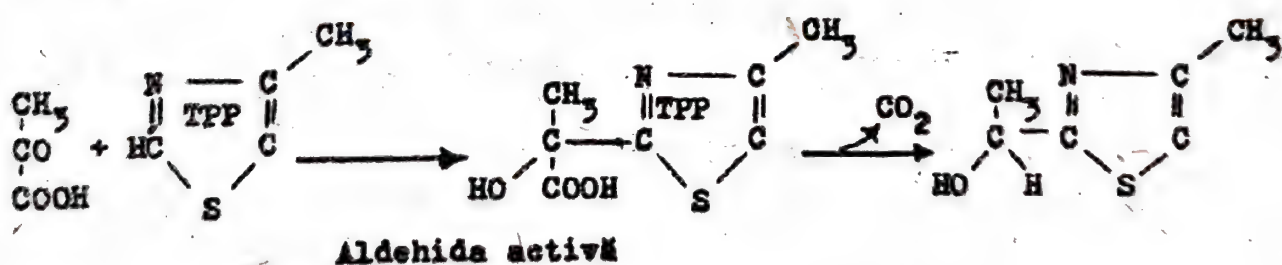
Tiamina de origine exogenă, cât și cea produsă în parte de flora intestinală este parțial absorbită de mucoasa intestinală. Aportul exogen în vitamină B_1 este obligator, deoarece vitamina B_1 sintetizată de flora intestinală nu poate asigura necesarul organismului în vitamină.

După o prealabilă fosforilare, are loc mecanismul de difuziune, toate țesuturile beneficiind de prezența vitaminei B_1 . Nu există o depozitare a vitaminei B_1 în organism, astfel că este necesar un aport continuu în vitamină. Țesuturile care au nevoie de cantități sporite în vitamină sînt: creierul, inima, rinichiul.

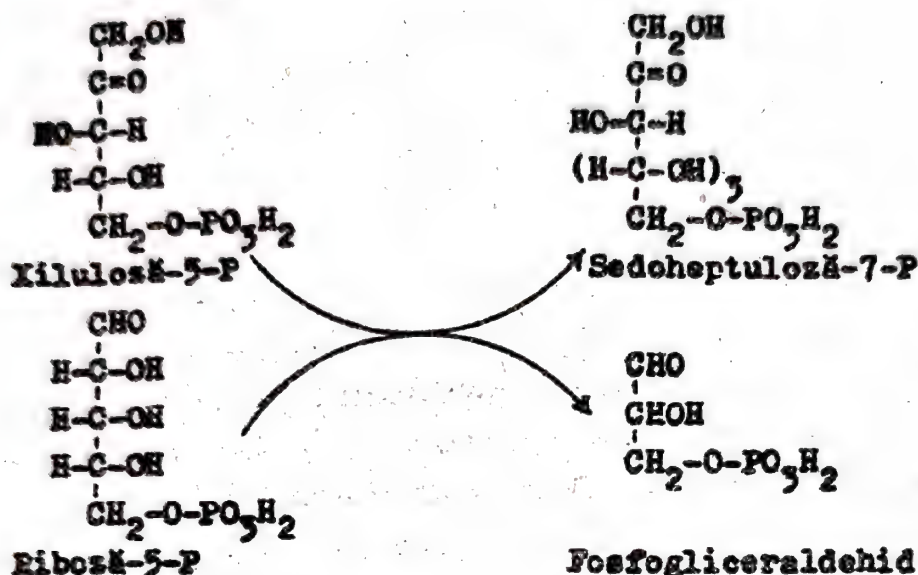
Formele de eliminare prin urină sînt reprezentate de esterul pirofosforic al tiaminei, de combinațiile cu sulful sau sub formă de produși de degradare (piramina, tiocromul, ac. tiamincarbonic). Atunci cînd aportul de tiamină întrece cu mult nevoile organismului eliminarea se face sub formă de pirimidină, iar dacă aportul continuă să crească, o mare parte se elimină netransformată.

Rol în organism.

Tiamina, sub formă de ester pirofosforic, formează coenzima unor sisteme enzimatice, partea reactivă fiind dată de nucleul tiazolic. Astfel, acidul piruvic, printr-un proces de decarboxilare oxidativă, în prezența unui echipament coenzimatic, din care face parte și TPP-ul, duce la formarea de acetil -CoA. În prima etapă, are loc decarboxilarea acidului piruvic, în prezența TPP-ului și sub acțiunea cocarboxilazei, cu formare de acetaldehidă activă. Acidul piruvic (acid alfa cetonc) în prezența părții reactive a nucleului tiazolic, formează un compus beta nesaturat, prin realizarea unei legături între carbonul alfa al grupării carbonil și C₂ din ciclul tiazolic, care va fi ușor decarboxilat, cu formare de acetaldehidă-TPP. Cu acidul alfa cetoglutaric, prin același mecanism se formează semialdehida succinică-TPP.



TPP, reprezintă coenzima transcetolazelor, care au proprietatea de a transfera de la o oză cu nC, un fragment cu 2C (-CO-CH₂OH) la o oză cu mC, transformînd-o într-o oză cu (n-2)C și formînd o oză cu (m+2)C. Această reacție, este întîlnită în șuntul pentoz-fosfaților, unde asigură formarea de sedo-heptuloză-7-P, prin interacțiunea dintre xiluloză-5-P și riboză-5-P.



În metabolismul triptofanului, intervine în transformarea acestuia în formil-cinurenină. Metabolismul lipidic este de asemenea dependent de prezența vitaminei B_1 fiind implicată în sinteza lipidelor din glucide. De asemenea sinteza de proteine și metabolismul apei sunt dependente de prezența vitaminei B_1 .

Stările de hipovitaminoză,

Regimul alimentar, sărac în vitamina B_1 unele stări patologice care împiedică absorbția intestinală, duc la apariția unei stări de hipovitaminoză B_1 , care interesează sistemul nervos și cel cardiovascular. Primele simptome sunt nespecifice, dar pe măsură ce starea de hipovitaminoză se accentuează apar tulburări de sensibilitate ale extremităților sub formă de hiperestezie sau anestezie. Tulburările cardio-vasculare se manifestă prin dispnee de efort, palpitații și chiar modificări electrocardiografice caracteristice.

Tabloul biochimic, se traduce printr-o creștere a concentrației de acid piruvic, raportul acid lactic/ acid piruvic modificat având valoare de diagnostic. Excreția de vitamină B_1 prin urină este scăzută. Cantitatea de creatinină urinară este crescută direct

cu gravitatea bolii. De asemeni, activitatea transcetolazei este scăzută în eritrocite.

Necesar

Organismul are nevoie de vitamina B_1 în proporție de 1-3 mg pe zi. În sarcină, travaliu muscular intens, febră, în regimurile bogate în glucide, necesitățile sînt mai mari.

Antivitamine.

Antagoniștii tiaminei, sînt o serie de analogi structurali și anume: homotiaminglicolul, neopiritiamina și oxitiamina cu care acționează în chip competitiv pentru locurile active ocupate de vitamină. În carnea crudă a unor pești există o tiaminază, care prezintă proprietatea de a desface vitamina B_1 în cele două fragmente care devin inactive din punct de vedere vitaminic.

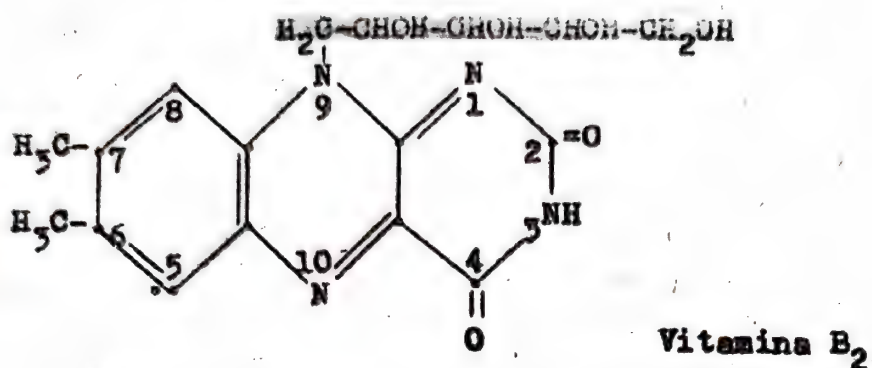
VITAMINA B_2

Vitamina B_2 , cunoscută și sub numele de riboflavină, aparține clasei pigmentilor galbeni sau flavinelor naturale (lactoflavina din lapte, ovoflavina din ou, hepatoflavina din ficat, etc).

Structura chimică

Riboflavina, este constituită dintr-un nucleu triciclic - derivat de izoaloxazină - și o catenă laterală reprezentată printr-un alcool - ribitol-. La rîndul lui nucleul triciclic, este format dintr-un ciclu benzenic, reprezentînd primul ciclu, unit cu un ciclu aloxanic constituind cel de al treilea ciclu, prin intermediul a doi atomi de azot, ce formează ciclul II. Ciclul aloxanic, este reprezentat printr-un heterociclu hexagonal cu două funcții cetoni-ce la C_2 și C_4 . Ciclul benzenic, este dublu metilat, la nivelul carbonului 6 și 7 deci în poziția orto. La nivelul azotului din poziția 9, al celui de al doilea ciclu, este fixat, un alcool, derivat din pentoză, cu trei funcții de alcool secundar și o funcție de alcool primar.

Lumiflavina, prezintă un radical metil, la atomul de azot din poziția 9, în locul catenei laterale, fiind un 7,8,10, trimetil-izoaloxazină.



Relația dintre structură și funcție.

Funcția alcoolică, de la nivelul catenei laterale, conferă vitaminei B₂, capacitatea de a forma esteri, cu acidul fosforic. Dacă, radicalul din poziția 9, este înlocuit cu alte resturi de alcool, se obțin produși, biologic inactivi. Lipsa unuia din radicalii metil sau înlocuirea acestora cu radicali etili, nu duce la pierderea proprietăților vitaminice, dar îndepărtarea ambilor radicali metil, duce la formarea unui produs toxic.

Proprietăți fizice și chimice.

Vitamina B₂ se prezintă sub formă de cristale galbene-portocaliu, datorită prezenței dublelor legături conjugate din nucleul flavinic. Catena laterală, conferă moleculei, stabilitate, solubilitate în apă și activitate optică. Datorită prezenței hidrogenului legat de azotul din poziția 3, are o reacție acidă. La pH-ul de 3 și 9, prezintă fluorescență galben-verzuie, care dispare când vitamina B₂ este legată cu proteinele. Lumina distruge riboflavina, dând în funcție de pH, lumiflavină (în mediu alcalin) sau lumicromul (în mediu acid). Prin reducere, trec într-un derivat incolor, leucoriboflavina.

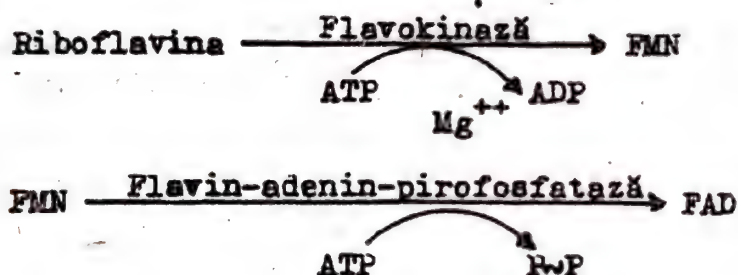
Surse naturale.

Vitamina B₂, este prezentă în frunzele verzi în creștere, conținutul lor în vitamină scăzând la maturitate. Surse animale, bogate în vitamina B₂ sînt reprezentate de lapte, ouă, ficat, etc. Drojdia de bere, conține mari cantități de vitamină. Unele microorganisme din tubul digestiv, sintetizează vitamina B₂.

Absorbție, metabolism și excreție.

Prelucrarea culinară (fierberea) și acțiunea acidului clorhidric din stomac, eliberează vitamina B₂ din combinațiile sale, care se absoarbe ușor la nivelul mucoasei intestinale, sub acțiunea unei flavokinaze și a unei flavin-adenin-pirofosforilază, deci printr-un proces de fosforilare, care necesită prezența de ATP, ioni de magneziu și dezoxicorticosteronul.

Sub formă liberă, se găsește la nivelul retinei, iar sub formă fosforilată este răspândită în ficat, rinichi, inimă și mușchi, în special în cei mai activi și care au o activitate continuă. Transformarea riboflavinei în ester fosforic, are loc în toate celulele organismului, prin esterificarea funcției de alcool primar a restului de ribitol, formînd un acid riboflavin-5-fosforic sau riboflavin mononucleotid (FMN) sau prin unirea acestuia cu acidul adenzin-5'-monofosforic formează acidul riboflavin dinucleotid (FAD).

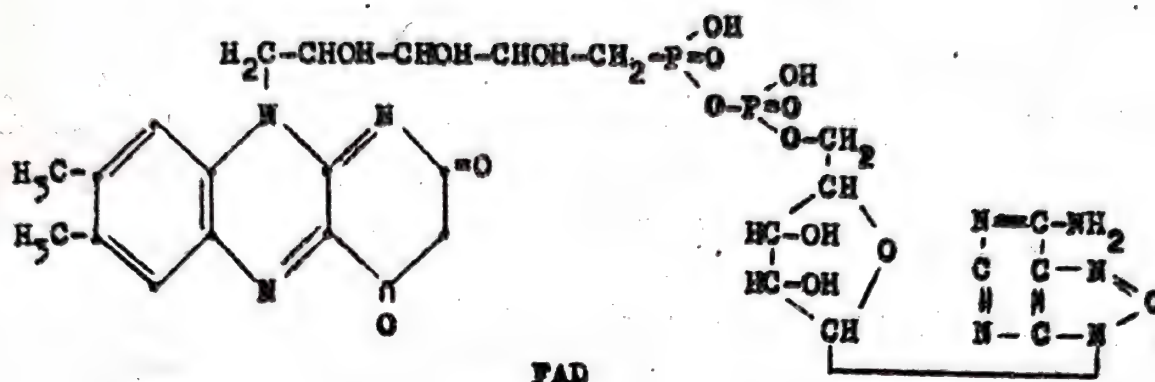


Acești compuși nu sînt nucleotide propriu-zise, deoarece catena laterală nu este o pentoză (riboza) ci alcoolul său corespunzător, ribitolul.

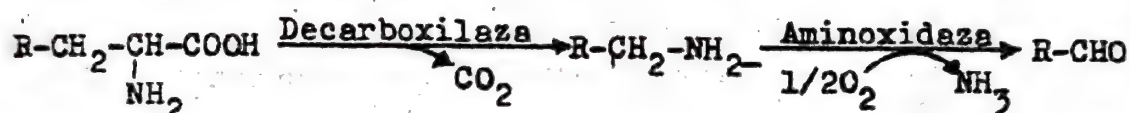
Rol în organism.

Sub formă de nucleotid, se găsește fie liberă, fie combinată cu proteine, spre a forma flavinenzime, cu rol în mecanismul oxidărilor celulare.

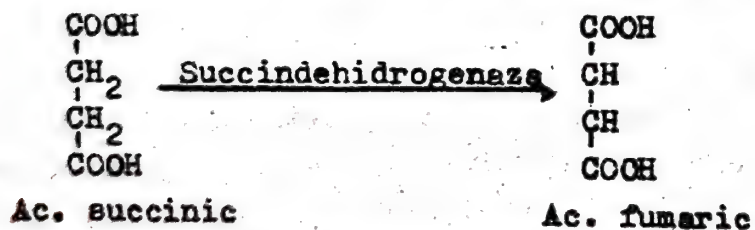
Flavinenzimele transportă hidrogenul, de la un substrat, donator de hidrogen, la oxigen, prin modalități diferite, fiind deci, dehidrogenaze. La transportul de hidrogen, riboflavina din structura FMN-ului sau FAD-ului, fixează reversibil hidrogenii la atomul de azot 1 și 10, astfel că sistemul de duble legături conjugate este convertit prin această adiție la capetele sistemului, la un sistem "nesaturat"; atomii de carbon vecini. Acest grup se numește cromofor.



Astfel, D-aminoacidoxidaza, catalizează reacția de oxidare și dezaminare cuplată a acizilor D-aminați cu formare de acid alfa cetoaminați și amoniac.



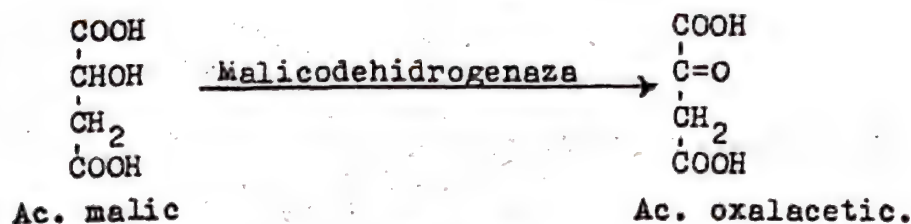
O dehidrogenază flavoproteică preia hidrogenii de la un substrat după care îl cedează citocromilor, care la rândul lor îl transmit oxigenului. De exemplu, succindehidrogenaza, avînd drept coenzimă FAD-ul transformă acidul succinic în acid fumaric.



O dehidrogenază piridinică, preia hidrogenul de la un substrat și-l transmite unei flavoproteine care-l trece la rândul său citocromului ce-l fixează în cele din urmă pe oxigen.



De exemplu, malicodihidrogenaza, care transformă acidul malic în acid oxalacetic.



Riboflavina, joacă rol în mecanismul vederii. Retina, conține riboflavină liberă. Sub acțiunea luminii, riboflavina se transformă într-un fotocompus, intervenind în procesul vederii la lumina crepusculară, transformând lungimile de undă scurte în lungimi de undă mai lungi și perceptibile, pentru care ochiul are o sensibilitate mai mare.

Riboflavina intervine în mecanismul secreției gastrice, asigurând secreția de acid clorhidric, în activitatea glandelor lacrimale și în unele metabolisme (absorbția glucozei și galactozei)

Hipovitaminoza, se traduce prin leziuni ale mucoasei gastrice buco-faringene, ragade ale comisurilor labiale, leziuni cutanate. Sindromul biochimic se traduce prin scăderea concentrației riboflavinei din eritrocite.

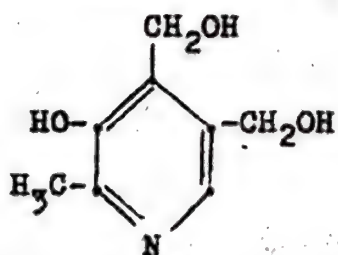
VITAMINA B₆

Vitamina B₆ este cunoscută și sub numele de piridoxină sau adermină, ce se prezintă sub forma unui grup de substanțe, toate cu proprietăți vitaminice, reprezentat prin: piridoxol, piridoxal, piridoxamină.

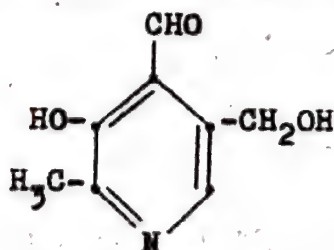
Structura chimică.

Compusul este un derivat de piridină, având deci un atom de N în ciclu. Piridoxina, are nucleul piridinic substituit și anume în poziția 2, prezintă un radical metil, în poziția 3 un hidroxil fenolic iar în poziția 4 și 5 câte o grupare hidroxil alifatică.

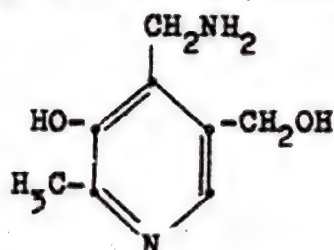
Piridoxalul, prezintă în poziția 4, o funcție aldehydică iar piridoxamina are o grupare aminică în locul grupării hidroxil.



Piridoxol



Piridoxal



Piridoxamină

Cele trei forme se deosebesc deci prin natura substituentului de la carbonul din poziția 4.

Relația dintre structură și funcție.

Activitatea sistemelor enzimatică, avînd drept coenzimă piridoxal-5-fosfatul, este legată de unele caracteristici chimice, ale nucleului de piridoxal. Astfel, prezența atomului de N-heterociclic, radicalul metil din poziția 2, gruparea fenolică din poziția 3, gruparea oximetil din poziția 5 și funcția aldehydică din poziția 4 a piridoxalului sînt implicate în conferirea unor proprietăți active.

Metilarea grupării fenolice, duce la un compus fără proprietăți coenzimatică. Gruparea oximetil din poziția 5 este necesară formării compusului piridoxal-5-fosfat implicat în toate sistemele enzimatică.

Înlocuirea radicalului metil, printr-o grupare etil, duce la un compus cu proprietăți antagoniste.

Proprietăți fizice și chimice.

Forma stabilă a vitaminei B₆ este cea de clorhidrat. Cele trei forme au spectre de absorbție diferite. Este distrusă de radiațiile ultraviolete și de agenții oxidanți. În mediu acid, rezistă la temperaturi ridicate.

Surse naturale

Sursele principale de vitamină B₆ sînt reprezentate de drojdia de bere, semințele de cereale, ficatul și carnea de pește, unde se găsește sub formă de complexe.

Absorbție, metabolism și excreție.

Aportul exogen este asigurat de alimente care sînt suficient de bogate în vitamina B₆. O cantitate redusă de vitamină B₆ este sintetizată în intestin de către flora intestinală. Toate formele de vitamină B₆ sînt ușor absorbite de mucoasa intestinală. Forma de eliminare este cea conjugată cu acidul glicuronic sau de lactonă a acidului corespunzător numit piracină.

Rol în organism.

Vitamina B₆ îndeplinește în organism următoarele roluri: formează partea activă a diferitelor sisteme enzimatică, intervine în unele metabolisme și are acțiune antianemică.

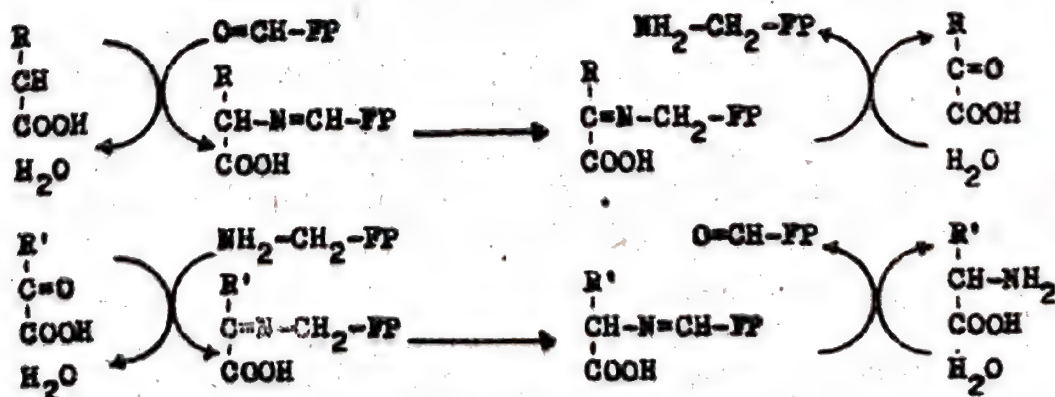
Rol coenzimatic.

Vitamina B₆, sub formă de piridoxal-5'-fosfat, formează coenzima unor enzime implicate în metabolismul unor aminoacizi. Fosforilarea piridoxalului are loc în prezența de ATP, ca donator de radical fosforil, piridoxal-5-fosfatul fiind singura formă care poate îndeplini un rol coenzimatic. Celelalte forme de vitamină B₆, numai după o prealabilă transformare enzimatică în piridoxal fosfat, devin active.

Sistemele enzimatică în structura cărora piridoxal-5-fosfatul se găsește sub formă de coenzimă sînt: transaminazele, aminoacidcarboxilazele, triptofanazele, etc.

Transaminazele, sînt enzime care transferă gruparea aminică de la un aminoacid, monoaminodicarboxilic pe un cetoacid, cu formarea unui aminoacid și a unui cetoacid nou, fără eliberarea de amoniac. Sistemele catalizate de transaminaze sînt în special: sistemul acid glutamic- acid piruvic sau acid glutamic-acid oxalacetic (TGP, TGO)

Piridoxal-5-fosfatul, funcționează ca un acceptor intermediar al grupării amino, datorită grupării carbonilice din poziția 4 a moleculei. Coenzima transaminazelor, participă probabil la formarea unei baze de tip Schiff, care va duce ulterior la un cetoacid și pirixoamină. Printr-o reacție similară, cu un cetoacid, piridoxamina îi va ceda gruparea aminică, cu formarea unui aminoacid nou și regenerarea piridoxal-5-fosfatului.



Transaminarea este una din reacțiile biologice fundamentale, participând la sinteza și degradarea unor aminoacizi și în același timp la stabilirea unor conexiuni dintre metabolismul cetoacizilor participanți ai ciclului tricarboxilic. Enzimele au o mare specificitate în raport cu substratul, fiind inhibate de reactivi ai grupărilor -SH.

Aminoacid decarboxilazele, sînt enzime care decarboxilează acizii aminați, ca tirozina, lizina, arginina, ornitina sau acidul glutamic.

Triptofanazele, sînt enzime care catalizează degradarea triptofanului în indol, piruvat și amoniac.

Rol în metabolismul lipidelor și glucidelor.

Vitamina B₆ intervine în metabolismul lipidelor cu rol în depozitarea acestora, precum și în transformarea acidului linoleic în acid arahidonic.

Metabolismul glucidic este influențat în sensul menținerii în limite normale a glicemiei, acidului piruvic, acidului lactic și glicogenului. Piridoxal-5-fosfatul intră în structura unor fosforilaze, enzime răspunzătoare de scindarea glicogenului în glucoză-1-fosfat.

Rol antianemic.

Vitamina B₆ intervine în sinteza hemoglobinei, fiind esențială etapei de condensare a glicinei și succinatului, cît și în incorporarea fierului în molecula de porfirină.

Stările de carență.

Sugarii alimentați exclusiv cu lapte comercial autoclăvat, după o perioadă de 2-3 luni de alimentație prezintă un sindrom caracterizat prin: prezența în urină a unei cantități mari de albumină și eliminare crescută de acid xanturemic la administrarea de cantități mari de triptofan. Ca urmare a lipsei de acid gama-aminobutiric, are loc o reducere a consumului cerebral de oxigen și a coeficientului respirator, modificări ce pot fi readuse la normal prin administrarea de vitamină B₆.

Carența în vitamina B₆ la adult, care poate apărea în timpul sarcinii sau folosirea de izoniazide, duce la apariția unui sindrom biochimic, caracterizat prin creșterea urăei, după administrarea de alanină, iar la persoanele înscărcinate, către sfîrșitul primului tri-

mestru de sarcină se observă o creștere a eliminării de acid xanturemic, creștere care se accentuează în toxemie.

Necesar

Dieta cu un conținut de 1-3 mg pe zi în vitamină B₆ poate împiedica stările de hipovitaminoză. În sarcina însoțită de vărsături, în anemii și în cazurile de nervrită, la bolnavii care beneficiază de tratamentul cu hidrazidă, dozele trebuie să crească și individualizate.

Antivitamine B₆

Hidrazida acidului izonicotinic, care este folosită frecvent în tratamentul tuberculozei, este un antagonist al vitaminei B₆. Această substanță inactivează unele sisteme enzimatice de tip carboxilaze, care necesită piridoxa-5-fosfatul drept coenzimă. Dozele mari de hidrazidă, determină o eliminare crescută de acid xanturenic, kinurenină, 3-hidroxi-kinurenină, acid kinurenic, după administrarea de triptofan.

Se pare că hidrazida s-ar cupla cu piridoxalul, formând piridoxal-HIN-hidrazonă, inactivând în acest fel sistemele enzimatice dependente de piridoxal, ca rezultat al antagonismului HIN față de vitamina B₆.

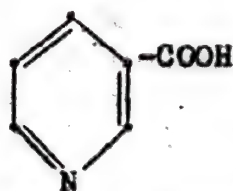
Unii analogi structurali, ca dezoxipiridoxina, metoxipiridoxina ca și 4-dezoxipiridoxin-5-fosfat sînt antagoniști ai vitaminei B₆.

VITAMINA PP

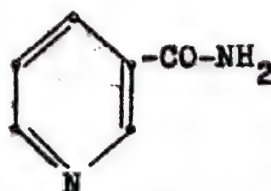
Vitamina PP, este cunoscută și sub denumirea de vitamina anti-pelagrosă. Este un derivat al piridinei, prezentîndu-se sub formă de acid nicotinic, niacina sau acidul piridin-3-carboxilic și de amida acidului nicotinic, niacinamida sau acidul piridin-3-carboxilamidă.

Structura chimică

Vitamina PP, este formată dintr-un nucleu de piridină, prezentînd un substituent în poziția 3, cu structura $-C(=O)_R$ în care R = -OH



Acidul nicotinic



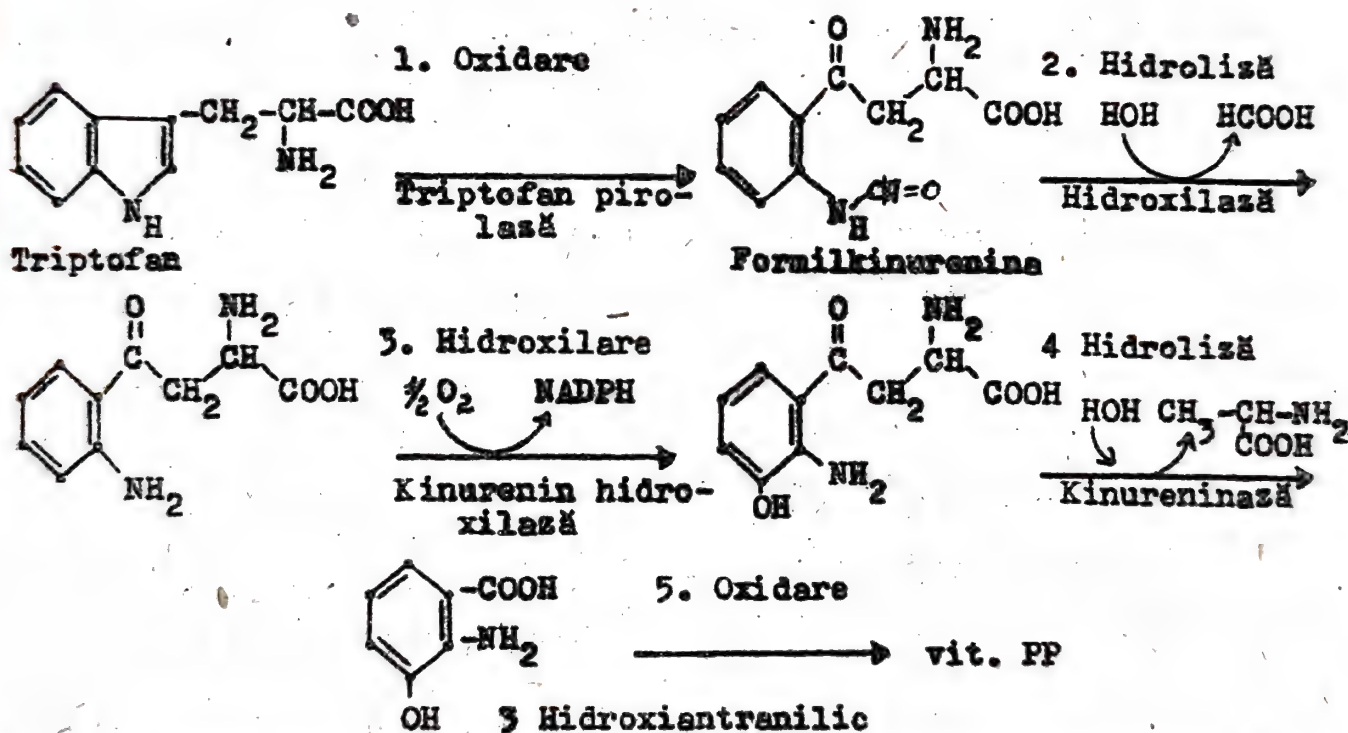
Amida acidului nicotinic

Relația dintre structură și funcție

Prezența în poziția 3 a ciclului piridinic a grupării $-\text{CH}_3$ sau $-\text{NH}_2$, legată direct de atomul de carbon, duce la un compus lipsit de activitate biologică, iar dacă substituentul este un radical acetil, compusul prezintă proprietăți antagoniste.

Biogeneza

Precursorul vitaminei PP, îl reprezintă triptofanul, care printr-o succesiune de reacții enzimatice, la care participă vitaminele B_1, B_2 și B_6 duce la formarea acidului nicotinic. Amida acidului nicotinic, rezultă prin hidroliza NAD-ului și NADP-ului.



Proprietăți fizice și chimice.

Acidul nicotinic este puțin solubil în apă și alcool spre deosebire de amida acidului nicotinic care este solubilă în apă și alcool. Agenții oxidanți distrug acidul nicotinic, la temperaturi nu prea ridicate.

Surse naturale.

Alimentele de origine vegetală, au un conținut sărac în vitamină PP spre deosebire de cele de origine animală, mai ales ficatul, care au un conținut ridicat în vitamină. Deoarece, o parte din ne-

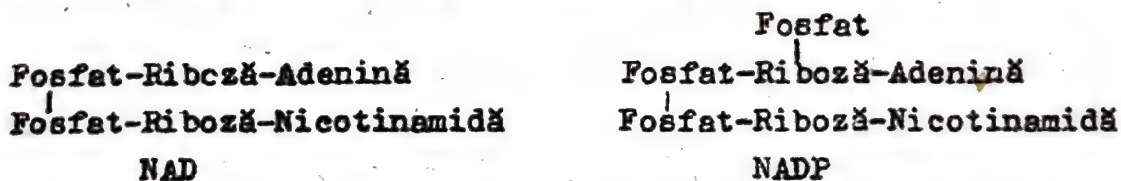
voile organismului pot fi acoperite și prin convertirea metabolică a triptofanului în vitamină, înseamnă că proteinele de origine animală, sînt surse importante de vitamină PP.

Absorbție, metabolism și excreție.

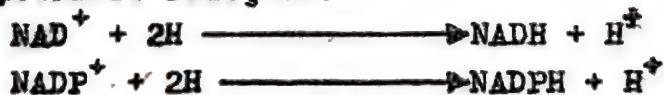
Niacina și niacinamida, sînt ușor absorbite de mucoasa intestinală, după care sînt transportate pe cale sanguină și distribuite în toate țesuturile, unde se găsesc sub formă de coenzimă. Cea mai mare cantitate de vitamină PP, sub formă coenzimatică se găsește în eritrocite, ficat și mușchi. Eliminarea se face sub formă de acid nicotinic sau de nicotinamidă, acid nicotinuric, trigonelină, etc.

Rol în organism.

Amida acidului nicotinic, este o componentă structurală a unor coenzime -NAD și NADP - implicate în transportul de hidrogen din lanțul respirator, în furnizarea de hidrogen necesar proceselor de biosinteză reductivă, în catabolismul glicozelor în șuntul pentozic, etc. Coenzima I sau nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) este formată prin unirea a două nucleotide, una cu adenină ca bază, alta cu nicotinamidă. Coenzima II, coenzima II sau nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat (NADP) diferă de prima printr-o fosforilare suplimentară la C₂ al ribozei adenozei. Azotul nicotinamidei, posedă o sarcină pozitivă, deoarece el este legat de restul moleculei, numai prin patru valențe.



Aceste coenzime, pot fixa reversibil hidrogenul pe nucleul de nicotinamidă potrivit reacției:



în care H⁺ corespunde hidrogenului care a cedat electronul său N⁺.

Biosinteza lor are loc în ficat, eritrocite, etc, printr-o succesiune de reacții enzimatice. La rîndul lor coenzimele sînt combinate cu apoenzimele, formînd dehidrogenaze specifice pentru unele substraturi.

Acidul nicotinic în cantități mari, exercită un efect inhibitor asupra sintezei de lipide și în particular asupra celui de colesterol.

Starea de hipovitaminoză.

Alimentația cu făină de porumb în cantități mari, săracă în triptofan, subiecții purtători de tumori carcinomice la care triptofanul se transformă în proporție de 60 % față de 1% la normali, în serotonină, tratamentele antituberculoase cu izoniazide, care formează complexe inactive cu piridoxal-fosfatul inhibând reacția kinurenidazei, duc la apariția unor stări de hipovitaminoză PP.

Alcoolismul cronic, diareele cronice, diabetul, ciroza hepatică, deasemeni duc la starea de hipovitaminoză. De fapt, asistăm la o polihipovitaminoză, în care vitamina PP lipsește într-o măsură mai mare.

Pelagra, se traduce printr-o triadă simptomatică majoră: dermatită, tulburări digestive și tulburări nervoase. Sindromul biochimic se traduce printr-o scădere de NAD și NADP în ficat și mușchi, concentrația rămânând normală în eritrocite și printr-o scădere a eliminărilor de metaboliți urinari.

Necesar

Nevoile organismului în vitamină PP sînt asigurate de aportul alimentar în vitamină PP și de precursorul acestuia, triptofanul și mai puțin de nicotinamida produsă în parte de flora intestinală. Cantitatea minimă de acid nicotinic necesară unui organism adult este de 6,6 mg pentru un necesar de 1000 calorii pe zi, echivalentul unui mg de acid nicotinic în triptofan fiind egal cu 60 mg triptofan.

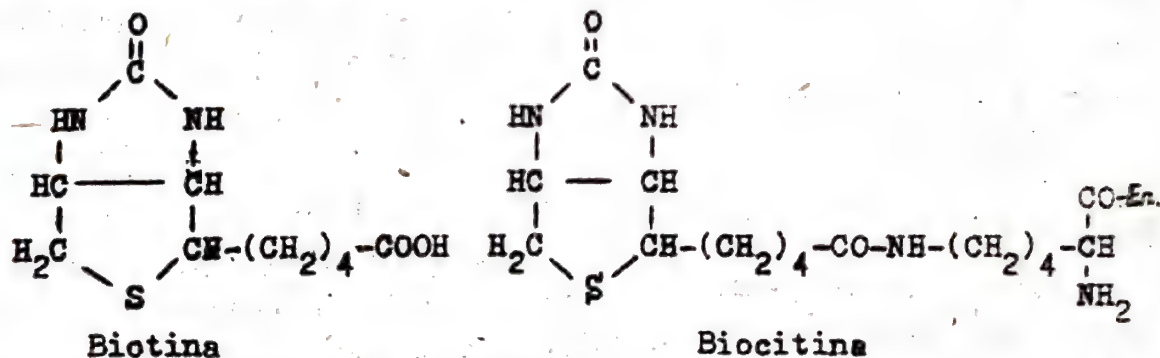
Biotins'

Biotina, reprezintă un factor esențial în dezvoltarea organismului, deținând și rolul de coenzimă în reacțiile de decarboxilare, dezaminare, precum și în unele procese de biosinteză.

Structura chimică.

Biotina este formată dintr-un nucleu în structura căruia intră un heterociclu imidazolic, un radical de uree care intră în constituția unui heterociclu imidazolic și o catenă laterală de acid valerianic. În natură poate fi întâlnită sub formă de combinații complexe, din care mai importante sînt:

- biocitina, un polipeptid al biotinei, format din biotină și lizină, care poate fi scindat în organism sub acțiunea biocitinazei prezentă în sângele uman.
- biotinavidina, un complex al biotinei cu avidina - o glicoproteină din albuginul de ou - stabil, rezistent la acțiunea enzimelor, neputând fi utilizat de celule sub această formă. Compusul se descompune prin fierbere timp de o oră.



Absorbție, metabolism și excreție.

Biotina ingerată este ușor absorbită de mucoasa intestinală, după care este depozitată în ficat și rinichi. În celelalte țesuturi, biotina se găsește în cantități reduse. Eliminarea ei se face prin urină și laptele matern. Cantitatea care se elimină prin urină crește la administrarea de biotină. Biotina eliminată prin materiile fecale reprezintă vitamina administrată pe cale orală și neabsorbită, precum și cea sintetizată de către flora intestinală.

Surse naturale.

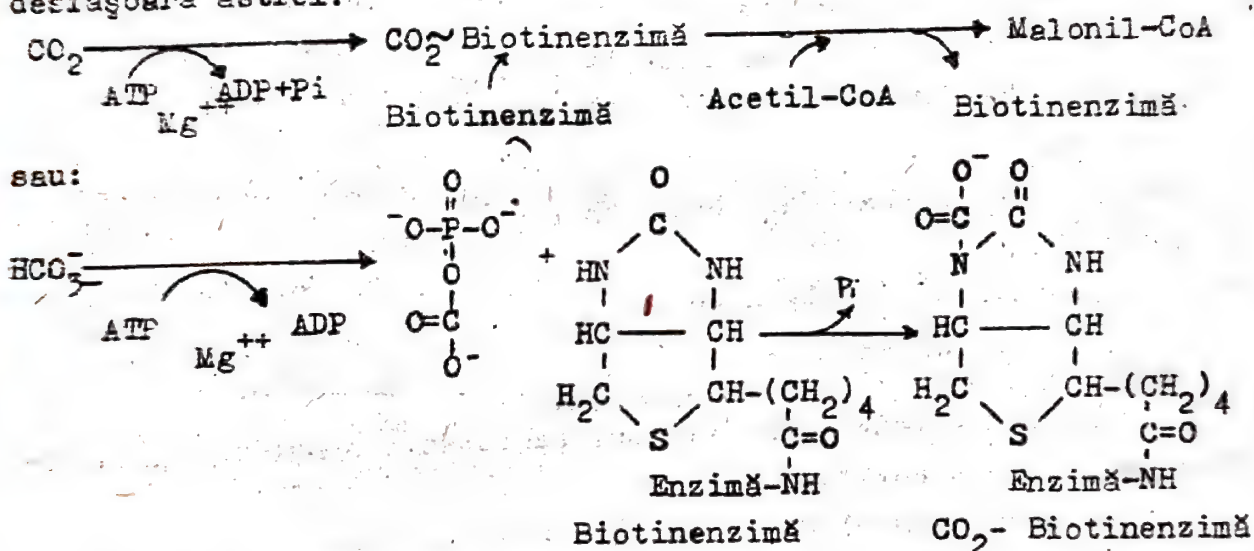
Surse bogate în biotină sînt date de ţesuturile vegetale, în care vitamina se găseşte sub o formă solubilă, ţesuturile animale ca .

ficatul și rinichiul avînd biotina sub formă insolubilă. Gălbenușul de ou, laptele, drojdia de bere, sînt de asemenea surse bogate în biotină.

Rol în organism

Biotina face parte din structura unor enzime, deținînd rolul coenzimatic. Sub această formă participă la procesul de activare a CO_2 necesar biosintezei acizilor grași superiori, la carboxilarea reductivă a acidului piruvic, la dezaminarea serinei, precum și la biosinteza de purine, la metabolismul triptofanului și a glucidelor.

Biosinteza malonil-CoA. Activarea CO_2 de către biotinenzimă se desfășoară astfel:



Starea de hipovitaminoză

Starea de hipovitaminoză la om se manifestă prin tulburări nervoase, dermatită, precum și alte simptome nespecifice caracteristice stărilor de hipovitaminoză.

Antivitamine

Printre analogii structurali ai biotinei cu rol antivitaminic pot fi citați: oxibiotina, homobiotina și sulfoxidul biotinei.

Un compus cu o acțiune antibiotinică este reprezentat de avidina, prezentă în albușul de ou a cărei acțiune se datorește formării unui complex neabsorbabil cunoscut sub denumirea de biotin-avidina, care se distruge numai prin fierbere îndelungată cînd biotina se eliberează, putînd să-și îndeplinească astfel rolul său.

Ac. pantotenic.

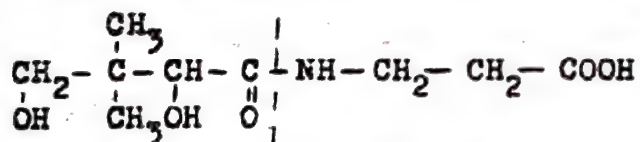
Ac. pantotenic, este un component al complexului B, cu o răspândire universală și cu un rol multiplu în organism.

Structura chimică

Ac. pantotenic este format din ac. pantoic și beta alanină, fiind un alfa,gama-dihidroxi-beta,beta-dimetil-butiril-beta-alanină. Caracteristicile funcționale sînt următoarele:

- prezintă o legătură de tip amidic între funcția carboxilică a ac. pantoic și gruparea amino din molecula alaninei.
- o funcție carboxilică
- două funcții hidroxilice libere, a căror prezență justifică caracterul hidrofil al ac. pantotenic.
- doi radicali metil în poziția beta.

Astfel formula structurală este următoarea:



Ac. pantoic beta alanină

Ac. pantotenicRelația dintre structură și funcție

Dintre diferitele forme ale ac. pantotenic numai forma dextro-giră este biologic activă.

Înlocuirea beta alaninei cu alfa alanină sau cu un alt acid aminat duce la pierderea proprietăților vitaminice.

Reacțiile de esterificare și acetilare duc la scăderea sau pierderea activității vitaminice.

Surse naturale

Ac. pantoic se găsește în ficat, gălbenuș de ou, drojdia de bere, carne și în lăptișorul de matcă unde se găsește în cantitatea cea mai mare.

Rol în organism

Importanța acidului pantotenic pentru organism este legat de faptul că intră în structura coenzimei A, participînd într-un număr important de reacții metabolice. Astfel acidul acetic, rezultat în urma degradării glucidelor și acizilor grași nu poate fi metaboli-

zat mai departe pînă la CO_2 și H_2O decît numai sub formă activă, mecanism care se realizează în prezența coenzimei A.

De asemenea participă la biosinteza acizilor grași într-o formă legată de proteină, cunoscută sub denumirea de ACP (acil-carrier-proteină) care se caracterizează prin prezența unei grupări SH,

În egală măsură coenzima A participă la activarea unor acizi aminați, sau a acizilor biliari în reacția de combinare cu glicocolul și taurina.

Starea de hipovitaminoză se traduce printr-un tablou biochimic caracterizat printr-o sensibilitate crescută la insulină a organismului, o diminuare a secreției gastrice, creșterea nivelului de ac. ascorbic din sînge, de asemenea a mărirea a raportului ac. uric / creatinină. În plus se observă o scădere a clorurilor și a colesterolului total.

Necesarul organismului în ac. pantotenic.

Necesarul se calculează în raport cu numărul de calorii, socotind că pentru 2500 de calorii este necesar aproximativ 10 mg de ac. pantotenic în 24 ore, la care se adaugă și o margine de siguranță.

Acidul folic.

Acidul folic este reprezentat de un grup de substanțe cu structură și proprietăți asemănătoare, din care cel mai reprezentativ este acidul folic. Ceilalți compuși de grup, au aceleași componente structurale, dar care conțin un număr variabil de molecule de acid glutamic, element care face parte din structura acidului folic.

Structura chimică

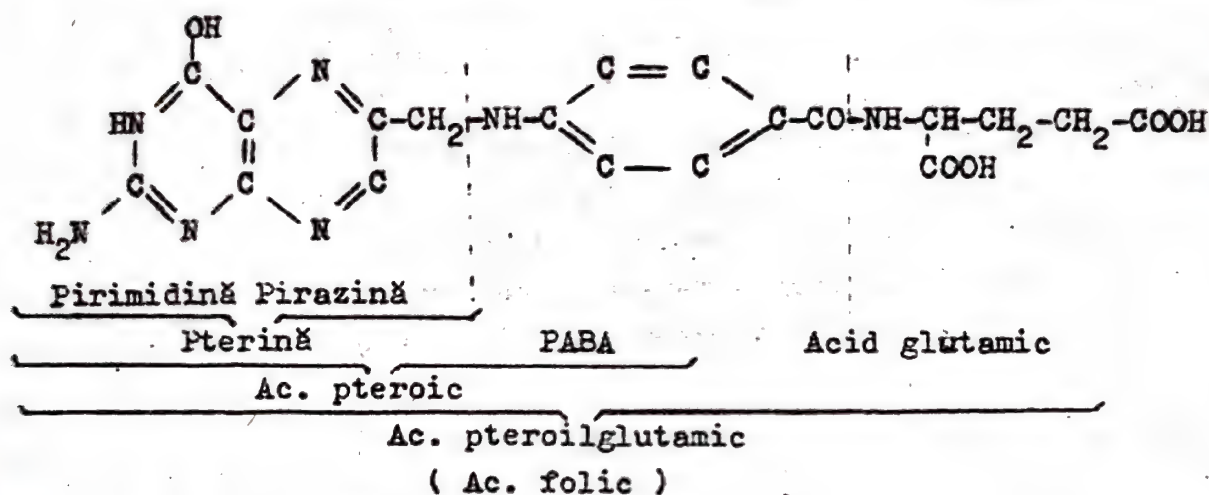
Elementul de bază al acidului folic este reprezentat de un nucleu de pteridină, format dintr-un heterociclu pirimidinic și un altul pirazinic. Inelul pirimidinic este substituit și legat de acidul paraaminobenzoic formînd acidul pteric. La rîndul lui acidul pteric se unește printr-o legătură peptidică cu un acid glutamic formînd acidul pteril-glutamic sau acidul folic. În funcție de numărul grupelor de acid glutamic din moleculă mai putem avea:

- Ac. pteroil-triglutamic sau teropterina
- ac. pteroil-hexaglutamic sau vit Bc conjugată.
- Ac. glutamic în acești compuși sînt legați între ei prin inter-

mediul funcțiilor gama carboxilice. De asemenea mai sînt cunoscuți și următorii derivați cu proprietăți vitaminice:

- ac. 2-amino-4,6-dioxipterina sau xantopterina (vit. M).
- ac. 2-amino-4-hidroxi-6-dioxipropilpterina sau biopterina.

Structura acidului folic este următoarea:



Ac. 5 formil-5,6,7,8-tetrahidrofolic sau ac. folinic, reprezintă un factor înrudit cu ac. folic, care mai poartă și denumirea de "citovorul factor" sau "CF" "FH₄" "THFA". El este implicat în transferul fragmentelor cu un atom de carbon sau a "unităților de un carbon"

Absorbție, metabolism și excreție.

Organismul își asigură, necesarul de ac. folic prin sinteza efectuată de flora intestinală, dar alimentația normală aduce și ea o cantitate apreciabilă de ac. folic dat fiind faptul că ac. folic se găsește în mai toate alimentele de origine animală și vegetală. Dacă aportul alimentar este scăzut sau nul, organismul nu suferă. În schimb distrugerea florei intestinale, sau prezența unei insuficiențe hepatice, poate duce la o stare de hipovitaminoză.

Ac. folic se absoarbe în porțiunea proximală a intestinului subțire, printr-un mecanism de difuziune, după care este distribuit în toate țesuturile. Se elimină pe cale renală într-o proporție de 75 % sub formă degradată.

Rol în organism

Ac. folic îndeplinește în organism multiple funcțiuni:

- reprezintă un factor indispensabil creșterii unor microorganisme.
- menține integritatea mucoaselor, a pielii și a funcției glandelor endocrine.
- participă la formarea elementelor figurate ale singelui.
- rol în unele procese de sinteză.

Rol în formarea elementelor figurate ale singelui.

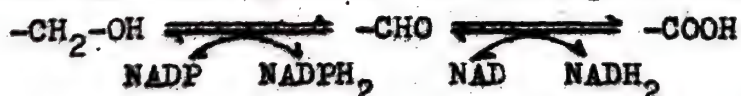
Lipsa ac. folic duce la apariția anemiei megaloblastice. Cauzele stărilor de hipovitaminoză pot fi multiple: malabsorbția, alcoolismul, graviditatea -mai ales cea gemelară- și hrănirea cu lapte artificial.

Rol în metabolism

Ac. folinic, participă la unele procese de sinteză, transportând fragmentul "C₁ activat" de la un compus donor ce conține acest monocarbon la un acceptor, luând naștere diferite forme funcționale:

- N₅-formil-FH₄ (-CHO)
- N₁₀-formil-FH₄ (-CHO)
- N₁₀-metil-FH₄ (-CH₃)
- N₅-N₁₀-metilen-FH₄ (-CH₂-)
- N₅-N₁₀-metenil-FH₄ (=CH-)
- N₅-formimino-FH₄ (-CH=NH-)
- N₅-hidroximetil-FH₄ (-CH₂-OH)

Aceste fragmente de un carbon sînt din punct de vedere metabolic interdependente, deoarece pot trece unul în altul sub acțiunea hidroximetildehidrogenazei în prezență de NADP



Prin acest mecanism, ac. folic asigură transformarea serinei în glicocol, sinteza metioninei din homocisteină, metilarea uracilului cu formare de timină, precum și sinteza nucleului porfirinic al hemului.

Vitamina B₁₂

Vitamina B₁₂, cobalamina, ciancobalamina sau factorul antianemiei pernicioase, este singura vitamină care conține un metal: cobaltul.



Structura chimică

Molecula de Vitamină B_{12} include două porțiuni majore: una este reprezentată printr-un nucleu asemănător cu cel porfirinic iar cealaltă este un nucleotid.

Nucleul porfirinic, este format din patru inele pirolice reduse, cu un atom central de cobalt, legat prin valențe coordinative la atomii de azot ai ciclurilor tetrapirolice și de unul din atomii de azot ai unui radical dimetilbenzimidazolic. De nucleul tetrapirolic sînt fixate un număr de radicali metil și grupări amido primare, iar prin intermediul unei grupări amidice secundare se leagă prin restul de aminopropanol de un rest de fosforiboză.

Unele cobalamine conțin fixat de atomul de cobalt, un radical cian, hidroxil sau nitro, primind denumirea de ciancobalamine, hidroxil și nitrocobalamine.

Absorbție, distribuție, metabolism și excreție.

Absorbția vitaminei B_{12} este legată de prezența în cavitatea gastrică a unui factor secretat de zona fundică a stomacului cunoscut sub denumirea de factorul intrinsec a lui Castle.

Vitamina B_{12} din alimente se găsește combinată cu proteinele, iar sub acțiunea enzimelor proteolitice, are loc eliberarea ei și legarea de factorul intrinsec.

După absorbție are loc o distribuție preferențială, măduva osoasă fiind prima care beneficiază de aportul vitaminic. Depozitele din celelalte țesuturi sînt solicitate de organele hematopoetice pentru satisfacerea nevoilor organismului.

Rol în organism.

Vitamina B_{12} îndeplinește în organism multiple funcții:

- rol în creșterea unui număr de specii animale și a organismului uman.
- rol în combaterea anemiei pernicioase.
- rol în unele procese metabolice.
- rol în corelația cu alte vitamine.

Rol în creștere. Vit. B_{12} alături de celelalte vitamine este necesară pentru creșterea organismului tânăr.

Rol în combaterea anemiei. Anemia pernicioasă se caracterizează

ză printr-o eritropoeză anormală. Cauza primară este datorită lipsei factorului intrinsec ca urmare a unei rezecții gastrice sau a atrofiei mucoasei. Ca urmare apar o suită de simptome caracteristice stărilor de hipovitaminoză la care se adaugă modificarea tabloului hematologic și biochimic.

Examenul biochimic, arată o ugoară creștere a bilirubinei serice, o excreție crescută de urobilinogen prin scurtarea duratei de viață a eritrocitelor.

Rol în procesele metabolice. Prezența vitaminei asigură utilizarea aminoacizilor prin participarea în procesul de transmetilare, și de sinteză a unor aminoacizi și acizi nucleici. Manifestă deasemeni o acțiune lipotropă, împiedicând infiltrația grasă a ficatului.

Corelația cu alte vitamine este legată de efectul pe care-l exercită asupra metabolismului ac. folic, în sensul că, crează condițiile necesare pentru eliberarea ac. folic din conjugatele sale. Această corelație, explică folosirea în combaterea anemiei pernicioase a ambelor vitamine.

Există o strînsă corelație între vit. B_{12} și vit. B_2 în sensul că lipsa ei duce la scăderea flavinnucleotizilor. Deasemeni intervine în transformarea carotenului în vitamină A, în economisirea ac. pantotenic și în păstrarea nivelului normal în sânge și țesuturi a compuşilor sulfhidrilici.

ENZIME

Enzimele constituie o clasă mare de proteine cu funcție înalt specializată, aceea de a cataliza multitudinea reacțiilor care constituie metabolismul intermediar al celulei.

Natura proteică a enzimelor a fost definitiv stabilită atunci când au fost obținute primele enzime în stare pură, ca ureaza, pepsina și tripsina.

Numărul enzimelor este foarte mare, deoarece pentru fiecare compus chimic din lumea vie, trebuie să existe într-un organism sau altul o enzimă, eventual mai multe, care să catalizeze formarea și degradarea sa metabolică.

Structura enzimelor.

Toate enzimele sînt de natură proteică. Unele sînt proteine simple, de tipul albuminelor și globulinelor. Acestea sînt enzime monocomponente. Majoritatea enzimelor s-au dovedit a fi proteine conjugate, care pe lîngă componenta polipeptidică, pot conține o grupare neproteică. În cazul în care această grupare neproteică, micromoleculară și termostabilă este strîns atașată lanțului polipeptidic, poartă numele de grupare prostetică.

Structura unei enzime poate fi schematizată astfel:

enzimă = proteină + grup prostetic

holoproteină = apoenzimă + coenzimă

Cînd atașarea componentei micromoleculară este temporară, aceasta putînd migra de la o enzimă la alta, i se atribuie și termenul de coenzimă. Uneori este greu de tras o limită netă de separație între gruparea prostetică și coenzimă. În unele enzime aceiași grupare micromoleculară joacă rol de grupare prostetică, în altele joacă rol de coenzimă.

Foarte frecvent, funcția de coenzimă sau gruparea prostetică este îndeplinită de vitamine. Astfel vitamina B₁ pirofosforilată este coenzima decarboxilazelor unor alfa cetoacizi cum este acidul piruvic. Vitamina B₂ intră în alcătuirea grupei prostetice a dehidrogenazelor flavinice. Vitamina PP intră în alcătuirea coenzimelor piridinice, etc.

Prin centru activ, înțelegem o porțiune din lanțul polipeptidic



al enzimei implicată în funcțiile catalitice. Aminoacizii din centrul activ se împart în două categorii:

a. aminoacizi, implicați direct în legarea substratului și modificarea acestuia (resturi catalitice).

b. aminoacizi, care participă la legarea substratului dar nu direct implicați în schimbarea acestuia în produși de reacție (resturi de specificitate).

Centrul activ nu este fixat obligatoriu la un singur lanț peptidic sau la o secvență limitată din lanțul polipeptidic. El poate cuprinde grupări extinse la mai multe lanțuri adiacente. Atunci când o proteină, conține mai mulți centri activi, este necesară determinarea numărului acestora.

Specificitatea de acțiune a enzimelor.

Specificitatea enzimelor este unul din fenomenele biologice cele mai importante, care condiționează însăși existența vieții, deoarece în absența ei ar avea loc o degradare rapidă a conținutului celular. Specificitatea enzimelor privește în primul rând, proprietatea lor de a cataliza numai un anumit tip de reacție chimică; este o specificitate de acțiune. O anumită enzimă este aptă să participe la formarea sau la ruperea numai a unei anumite gen de legătură chimică, legătura peptidică, carboxil-estică, etc. În al doilea rând, enzimele manifestă specificitatea și în ceea ce privește substratul asupra căruia acționează (specificitate de substrat).

Specificitatea de substrat a enzimelor se manifestă în forme variate, care sînt cunoscute ca specificitate largă, de grup sau specificitate absolută. Enzimele cu specificitate largă, catalizează tipul de reacție care le este caracteristic la un grup de substanțe înrudite care cuprind legătura specifică pentru acțiunea enzimei. De exemplu, enzimele care catalizează hidroliza legăturii carboxil-esterice dintr-o familie de compuși înrudiți, conform reacției:

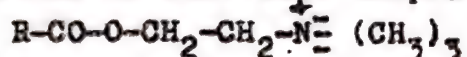


în care R și R' sînt radicali oarecare.

Unele carboxil-esteraze sînt specifice pentru esteri care derivă de la un anumit acid cu alcooli diverși sau invers, enzima este specifică pentru radicalul alcoolului dar indiferentă în ceea ce

privește natura acidului.

Specificitatea acestor enzime se numește specificitate de grup. De exemplu, diverși esteri ai colinei sînt hidrolizați sub acțiunea unor carboxil-esteraze, care sînt indiferente față de restul acil, acesta din urmă putînd proveni de la diverși acizi. Acțiunea acestor enzime se manifestă asupra unor compuși conform formulei:



Treapta cea mai înaltă de specificitate a esterazelor este specificitatea absolută; enzime fiind activă numai asupra unui compus bine determinat, care cuprinde legătura specifică pentru acțiunea enzimei. De exemplu, acetilcolinesteraza este o enzimă cu specificitate absolută, ea catalizează numai hidroliza acetilcolinei în acid acetic și colină; ureaza acționează asupra unui singur substrat (ureea) efectuînd un singur tip de reacție (specificitate absolută).

Studiul specificității de substrat a enzimelor implică preparate enzimatice și substraturi de înaltă puritate, deoarece prezența impurităților poate duce la rezultate false.

Pe lângă specificitatea chimică, enzimele posedă și o specificitate stereochemică, care depinde de existența centrilor de asimetrie în molecula substratului. Stereospecificitatea se manifestă în mai multe moduri:

a. dacă un substrat există sub formă a doi antipozii optici, enzima nu acționează decît asupra unui izomer. De regulă, izomerul neconvertat acționează ca un inhibitor competitiv prin legarea de un centru activ al enzimei. De exemplu, lactat dehidrogenaza din celulele mamifere acționează exclusiv asupra acidului L (+) lactic. La unele bacterii s-a descoperit o enzimă capabilă de oxidarea antipodului său.

b. cînd substratul prezintă configurație "cis" sau "trans" se manifestă prin atacul unei singure forme. De exemplu fumaraza (enzimă din ciclul acizilor tricarboxilici, acționează numai asupra acidului fumaric (izomerul trans)).

Factorii care influențează activitatea enzimatică.

Enzimele modifică viteza reacțiilor asupra cărora acționează. Activitățile ca și cantitățile de enzime dintr-un produs sau prepa-

rat biologic se evaluează prin măsurarea vitezelor de reacție.

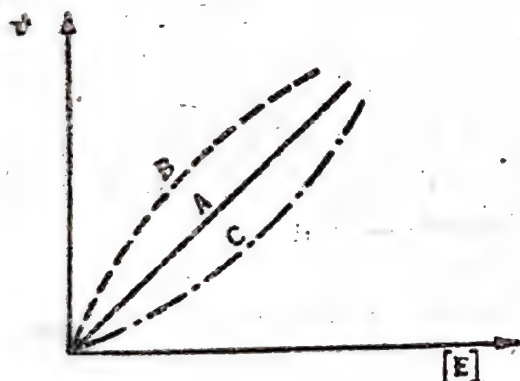
Cinetica chimică studiază reacțiile chimice din punct de vedere al desfășurării lor în timp, a factorilor care influențează viteza reacțiilor precum și a etapelor intermediare prin care trec reactanții până se transformă în produși de reacție.

Caracterizarea cinetică a unei reacții chimice se face prin viteza cu care ea se desfășoară. Viteza de reacție reprezintă numărul de molecule supuse reacției în unitatea de timp. Viteza unei reacții chimice, depinde de o serie de factori și anume: concentrația enzimei, concentrația substratului, pH-ul, temperatura, efectorii (activatori sau inhibitori).

Influența concentrației enzimei

În mod obișnuit, viteza de transformare a unui substrat este proporțională cu concentrația enzimei:

$$v = K (E) \text{ (curba A)}$$



În unele cazuri, când sînt prezenți în sistem și alți factori, curbele care reprezintă dependența vitezei de concentrația enzimei sînt deviate față de cele normale (curbele B, C).

Abaterile se pot datora prezenței inhibitorilor, unor erori tehnice, folosirii unor concentrații de substrat sub limita de saturație a enzimei, etc.

La concentrații enzimatiche mari, efectul catalitic nu este totdeauna proporțional cu concentrația enzimei.

În acest caz, aspectul vitezei de reacție în funcție de concentrația enzimei este un arc de hiperbolă.

Influența concentrației substratului.

Concentrația substratului este unul din cei mai importanți factori de care depinde activitatea enzimelor, indiferent dacă acestea sînt în stare izolată sau în celula intactă. Aspectele cantitative ale dependenței vitezei de reacție de concentrația substratului sînt redată de teoria lui Michaelis-Menten. Această teorie se bazează pe

rat biologic se evaluează prin măsurarea vitezelor de reacție.

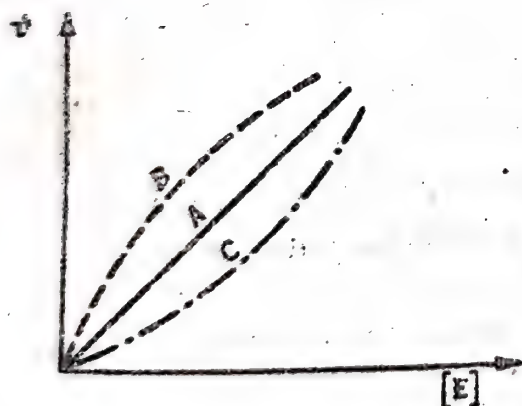
Cinetica chimică studiază reacțiile chimice din punct de vedere al desfășurării lor în timp, a factorilor care influențează viteza reacțiilor precum și a etapelor intermediare prin care trec reactanții până se transformă în produși de reacție.

Caracterizarea cinetică a unei reacții chimice se face prin viteza cu care ea se desfășoară. Viteza de reacție reprezintă numărul de molecule supuse reacției în unitatea de timp. Viteza unei reacții chimice, depinde de o serie de factori și anume: concentrația enzimei, concentrația substratului, pH-ul, temperatura, efectorii (activatori sau inhibitori).

Influența concentrației enzimei

În mod obișnuit, viteza de transformare a unui substrat este proporțională cu concentrația enzimei:

$$v = K (E) \text{ (curba A)}$$



În unele cazuri, când sînt prezenți în sistem și alți factori, curbele care reprezintă dependența vitezei de concentrația enzimei sînt deviate față de cele normale (curbele B, C).

Abaterile se pot datora prezenței inhibitorilor, unor erori tehnice, folosirii unor concentrații de substrat sub limita de saturație a enzimei, etc.

La concentrații enzimatiche mari, efectul catalitic nu este totdeauna proporțional cu concentrația enzimei.

În acest caz, aspectul vitezei de reacție în funcție de concentrația enzimei este un arc de hiperbolă.

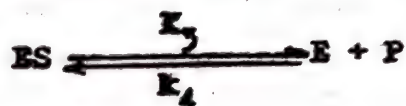
Influența concentrației substratului.

Concentrația substratului este unul din cei mai importanți factori de care depinde activitatea enzimelor, indiferent dacă acestea sînt în stare izolată sau în celula intactă. Aspectele cantitative ale dependenței vitezei de reacție de concentrația substratului sînt redată de teoria lui Michaelis-Menten. Această teorie se bazează pe

ipoteza confirmată apoi experimental, că în cazul unei reacții enzimice, între enzimă și substrat are loc formarea unui compus intermediar, enzimă substrat (ES), a cărui reacție de tip reversibil, se supune legii acțiunii maselor.

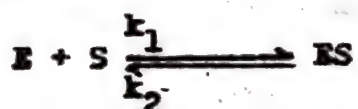


În cazul complexului ES au loc modificări chimice, pentru ca în final să rezulte produșii de reacție și enzima să fie eliberată, putând participa la un alt ciclu catalitic. Deci putem scrie:



în care: E = concentrația totală a enzimei, S = concentrația substratului, ES = concentrația complexului enzimă-substrat și P = concentrația produșilor finali.

Pornind de la echilibrul dinamic al reacțiilor de formare a produsului intermediar ES el poate fi exprimat și prin concentrația molară:



Vitezele de reacție în cele două sensuri, sînt direct proporționale cu concentrația substanțelor care intră în reacție și cu constanta de disociere proprie fiecărui sistem.

Valoarea vitezei de reacție în sens direct (V_1) este dată de relația :

$$V_1 = k_1 [E] [S]$$

k_1 = factor de proporționalitate dependent de temperatura și natura substratului.

Valoarea vitezei reacției în sens reversibil este dată de relația:

$$V_2 = k_2 [ES]$$

k_2 = este o constantă, iar ES, concentrația molară a complexului enzimă substrat.

Cînd sistemul ajunge la o stare de echilibru, vitezele de re-

acție în cele două sensuri devin egale.

$$\text{și deci } K_1[E][S] = K_2[ES] \text{ adică}$$

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{[E][S]}{[ES]} = K \text{ constant}$$

Raportul celor două constante, reprezintă la rândul lui o constantă care poartă numele de constanta Michaelis și se notează cu K_m . Constanta Michaelis ilustrează raportul dintre constantele de disociere ale reacției reversibile, enzimă substrat. Determinarea valorii constantei Michaelis (K_m) implică stabilirea prealabilă a concentrației substratului (S), a enzimei libere (E) și a enzimei fixată de compusul intermediar (ES). Michaelis-Menten au propus determinarea experimentală a constantei K_m prin relația dintre viteza de transformare a substratului și concentrația sa. Concentrația de saturare a enzimei cu substratul variază cu natura ambilor componenți și este în general greu de determinat. Din aceste motive, s-a propus să se ia în considerare concentrația substratului când viteza de reacție este jumătate din valoarea vitezei maxime.

$$V = \frac{1}{2} V_{\max}$$

În acest punct, jumătate din cantitatea de enzimă va fi liberă, iar cealaltă jumătate combinată cu substratul, adică $E = ES$

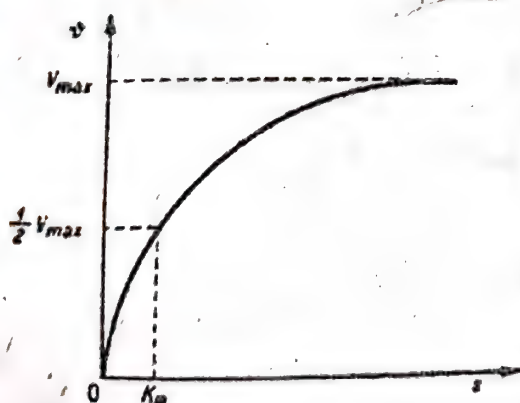
Introducând în relația $K = \frac{[E][S]}{[ES]}$ în locul lui $[E]$ pe $[ES]$ se obține:

$$K = \frac{[ES][S]}{[ES]} \text{ adică } K = [S] \text{ la } V = \frac{1}{2} V_{\max}$$

În onoarea lui Michaelis-Menten, K pentru aceste condiții se notează cu K_m .

Reprezentarea grafică a ecuației Michaelis va fi o hiperbolă.

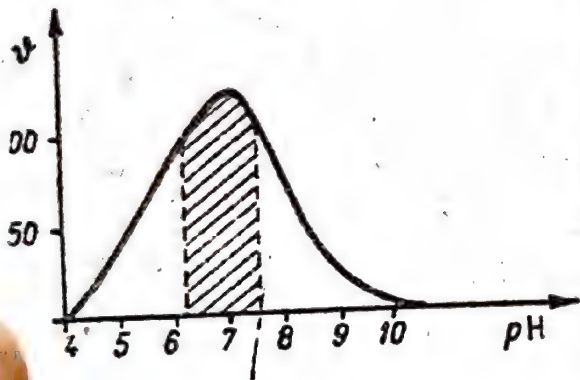
K_m corespunde teoretic punctului de inflexiune a hiperbolei. K_m furnizează informații asupra afinității dintre enzimă și substrat. În aceste condiții, o valoare ridicată a lui K_m , indică o



afinitate scăzută a enzimei pentru substratul respectiv și invers, deci K_m -ul poate fi utilizat pentru aprecierea activității unei enzime.

Influența pH-ului asupra activității enzimelor.

Activitatea enzimelor depinde de concentrația ionilor de hidrogen din mediu. Fiecare enzimă dispune de o anumită zonă de pH în care activitatea ei este maximă. Curba activității enzimatice în funcție de pH apare ca o curbă inițial ascendentă apoi descendentă, cu



un maxim pentru pH-ul optim (curba în formă de clopot). pH-ul optim de activitate al unei enzime nu reprezintă o mărime constantă și absolut caracteristică pentru o enzimă; el este influențat de mai mulți factori dintre care: natura și concentrația substratului, durata de acțiune a enzimei și prezența în sistem a unor substanțe străine.

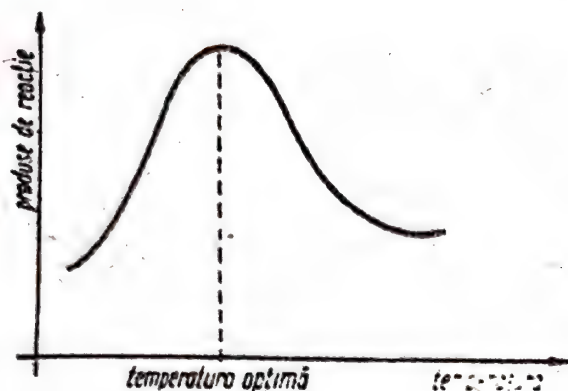
În cazul când enzimele lucrează asupra unui substrat el însuși și ionizabil în funcție de pH, variațiile acestuia vor influența condițiile ionice, atât pentru enzimă cât și pentru substrat, astfel că pH-ul optim poate varia cu o serie de factori.:

Valoarea pH-ului optim al activității unor enzime.

<u>Enzima</u>	<u>Loc de acțiune</u>	<u>pH optim</u>
pepsina	suc gastric	1,8
tripsina	suc pancreatic	8
chimotripsina	suc pancreatic	8,1 - 8,6
amilaza	suc pancreatic	7
fosfataza alcalină	os	8,6 - 9,1
fosfataza acidă	prostată	5,0 - 5,6

Temperatura optimă a reacțiilor enzimatice.

Enzimele sînt termolabile; încălzite peste o anumită temperatură, își pierd ireversibil activitatea lor enzimatică. Viteza reacțiilor enzimatice crește, ca la cele mai multe reacții, cu temperatura; o urcare a temperaturii cu 10°C produce o creștere a vitezei de reacție cu un coeficient de 1,5 - 3. Creșterea aceasta se observă numai la temperaturi relativ joase. O dată depășită o anumită



temperatură optimă, la care viteza este maximă, aceasta scade, iar la temperaturi mai înalte reacția încetează. Fenomenul se explică prin faptul, că la temperaturi mai înalte, enzimele sînt inactive prin denaturarea componentei proteice. Cele mai multe enzime devin complet inactive între 50-80°C. Temperatura optimă (în general 35-38°)

nu poate fi exact definită, căci ea variază în limite largi cu concentrația enzimei, cu concentrația ionilor de hidrogen și cu prezența diferitelor impurități ale preparatului enzimatic sau ale substratului. Temperaturi coborîte nu distrug activitatea enzimatică, dimpotrivă o conservă. Acțiunea frigului, realizează numai o oprire reversibilă a activității enzimatice. În stare uscată, enzimele sînt mult mai rezistente la variații de temperatură; de aceea, în general se conservă sub această formă.

Prezența activatorilor și inhibitorilor.

Activitatea enzimatică, pe lîngă factorii amintiți, este influențată și de unele substanțe numite efectori. Efectorii pot acționa în sens pozitiv, mărind viteza de reacție, cînd primesc denumirea de activatori, sau pot încetini viteza de reacție, cînd primesc denumirea de inhibitori.

Activatorii sînt substanțe foarte variate ca structură, stimulează activitatea enzimei prin mecanisme diferite. Se cunosc mai multe categorii de activatori: unele enzime din grupa peptidhidrolazelor intervin în activarea altor enzime, care sînt secretate sub formă de preenzime, precursori inactivi ai enzimelor. Acțiunea acestora se manifestă prin scindarea hidrolitică a unei părți din preenzimă cu formarea enzimei active; unii ioni, mai ales cationii, Ca^{++} , Mg^{++} , Zn^{++} , Fe^{++} , Cu^{++} , etc și mai rar anionii (Cl^-) participă de asemenea ca activatori. De exemplu Ca^{++} este activator al transformării protrombinei în trombină. Amilazele sînt activate de ioni de Cl^- . De asemenea substanțe care ușurează contactul dintre enzimă și substrat cum sînt sărurile biliare care ușurează emulsionarea glicerii-

delor. Unii hormoni și unele vitamine pot să activeze reacțiile enzimatice.

Inhibitorii enzimelor.

Prin inhibiția activității enzimatice se înțelege diminuarea vitezei de reacție ca rezultat al introducerii unei substanțe în amestecul care conține enzima și substratul. Inhibiția poate să fie reversibilă sau ireversibilă. Inhibiția reversibilă este caracterizată printr-un echilibru între enzimă și inhibitor, definită de o constantă de echilibru. În inhibiția reversibilă, gradul inhibiției este practic independent de timp, prin dializă activitatea enzimatică revenind la valoarea normală în urma îndepărtării inhibitorului.

Inhibiția ireversibilă este dimpotrivă dependentă de timp, activitatea enzimei ne mai putând fi recuperată odată ce s-a instalat inhibiția. Capacitatea inhibitorului nu mai este exprimată printr-o constantă de echilibru ci printr-o constantă de viteză, care determină fracțiunea enzimei inhibată într-o perioadă definită de timp și pentru o concentrație definită de inhibitor. Exemple de inhibitori ireversibili sînt cianurile, agenții anticolinesterazici, cum ar fi compușii organofosforici. Atît inhibiția reversibilă cît și cea ireversibilă se împarte în două tipuri majore: competitivă și necompetitivă.

Inhibiția competitivă poate fi înlăturată prin creșterea concentrației de substrat în timp ce inhibiția necompetitivă este insensibilă la excesul de substrat. Cele mai frecvente cazuri întîlnite în medicină sînt formele reversibile ale inhibiției competitive și necompetitive. Un exemplu clasic de inhibiție reversibilă competitivă este acela al inhibiției succinat dehidrogenazei de către acidul malonic sau alți acizi dicarboxilici. Succinat dehidrogenaza este o enzimă din ciclul acizilor tricarboxilici care catalizează transformarea acidului succinic în acid fumaric, în prezența unui acceptor de hidrogen.



Acidul malonic ($\text{HOOC-CH}_2\text{-COOH}$), acidul oxalic (HOOC-COOH)
acidul oxalacetic ($\text{HOOC-CO-CH}_2\text{-COOH}$) inhibă activitatea enzimei, de-



torită analogiei lor cu substratul natural, acidul succinic. Dacă se crește mult raportul dintre substrat și inhibitor, efectul acestuia din urmă poate fi îndepărtat.

Inhibiția este competitivă, deoarece atât substratul cât și inhibitorul se leagă de centrul activ al enzimei. Inhibiția va fi cu atât mai puternică, cu cât numărul moleculelor de inhibitor având acces la centrul activ este mai mare decât numărul moleculelor de substrat. Este cert faptul că fiind vorba de reacții de echilibru, prin creșterea concentrației de substrat, probabilitatea de legare preferențială a acestuia la centrul activ va fi mai mare, deci efectul inhibitor mai mic.

Mulți agenți terapeutici, medicamente, acționează în organism ca inhibitori competitivi, ca analogi ai substratelor naturale pentru enzimă. De exemplu, acțiunea bacteriostatică a sulfamidelor se bazează pe inhibiția competitivă a unor sisteme enzimatice prin care microorganismele își sintetizează vitamina, denumită acidul folic. Sinteza acidului folic are loc pe seama acidului para amino benzoic, analog structural al sulfamidelor.



Ac. p-amino-benzoic

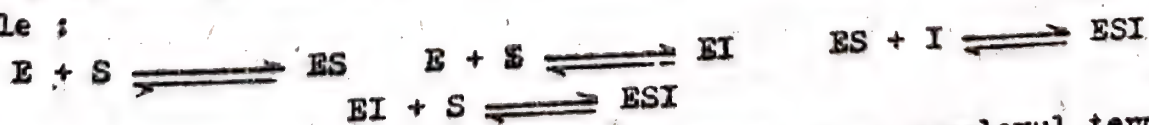


Sulfamida

Inhibiția necompetitivă.

În inhibiția necompetitivă, inhibitorul interacționează cu enzima într-o zonă diferită decât cea de legare a substratului, ca atare afinitatea acestuia din urmă pentru enzimă rămâne nemodificată, în schimb este afectată valoarea lui V_m (viteza maximă de reacție care se atinge la concentrații infinite de substrat).

Reacțiile de echilibru din inhibiția necompetitivă sunt următoarele :



Deci în inhibiția necompetitivă se poate crea complexul ternar enzimă-substrat-inhibitor. Inhibiția pură de tip necompetitiv este rar întâlnită. Mult mai frecvent se întâlnesc inhibițiile de tip

mixt, care acționează atât competitiv cât și necompetitiv.

Dintre inhibitorii necompetitivi cel mai comun tip este reprezentat de substanțele care interacționează cu grupările SH libere (resturile de cisteină) ale enzimei și care în multe cazuri sînt esențiale pentru activitatea catalitică. Dintre acestea, menționăm metalele grele sau derivații lor, care formează cu grupările SH mercaptide;



În alte cazuri inhibitorul leagă metale necesare activității enzimatice. Un astfel de inhibitor este acidul etilen diamin tetra-acetic (EDTA), care leagă Mg^{++} și alți cationi bivalenți inhibînd astfel activitatea enzimelor dependente de acești cationi. Dintre inhibitorii ireversibili amintim agenții de alchilare cum ar fi iod-acetamida care reacționează ireversibil tot cu grupările SH pentru a forma compuși extrem de stabili cu enzima:



Un alt inhibitor ireversibil care a adus servicii importante în identificarea centrului activ al esterazelor este acidul diizopropilfluor fosforic (DFP) care interacționează cu serina.

Alți factori care influențează activitatea enzimatică.

Radiațiile ionizante (raze X, radiații radioactive) în doze mici, formează substanțe oxidante prin descompunerea apei și a oxigenului dizolvat parțial în apă. Aceste substanțe inactivează enzimele.

Presiunile nu afectează în mod sensibil activitatea enzimatică. Sînt necesare peste 10.000 atm. pentru ca activitatea să se resimtă datorită denaturării.

Vibrațiile sonore și ultrasunetele, provoacă numeroase reacții cu moleculele enzimei, dintre care mai importante sînt oxidările și depolimerizările.

Detergenții sînt agenți puternici ce acționează asupra legăturii ionice din proteina enzimei.

Izoenzime.

Prin izoenzime, se înțeleg, proteinele enzimatice prezente în aceeași celulă sau în celule din organe diferite, care catalizează

aceiași reacție chimică, dar diferă prin una sau mai multe proprietăți. Izoenzimele se deosebesc prin unele constante fizico-chimice ca greutatea moleculară, pH, mobilitate electroforetică, etc. Izoenzimele se diferențiază și prin însușirile lor catalitice, pot avea afinități diferite pentru același substrat, pot prezenta sensibilități diferite la acțiunea unor efectori alosterici sau pot avea specificități distincte pentru coenzime.

Nomenclatura și clasificarea enzimelor.

Deoarece enzimele au structuri chimice complexe, nu s-a putut face o clasificare pe baza compoziției chimice și au fost denumite inițial pe baza rădăcinii cuvântului care indică substratul de transformat sau reacția chimică catalizată, urmată de sufixul " ază " (lipază, hidrolază, alcool dehidrogenază, etc)

În 1961 a fost introdus un sistem zecimal de clasificare a enzimelor de către o comisie internațională de enzimologi și ligviști. O enzimă clasificată în sistemul actual este caracterizată prin 4 cifre. Prima cifră arată clasa din care face parte, cea de a doua cifră indică subclasa din care face parte enzima respectivă, cea de a treia cifră, indică sub-sub clasa, de obicei, natura chimică a substratului, natura acceptorului., etc. Cea de a patra cifră indică poziția enzimei în sub-sub clasă. Conform recomandării comisiei de enzimologi numele enzimei în general, se va forma, indicând cât mai complet numele chimic al substratului, natura acceptorului și tipul de reacție la care se adaugă sufixul " ază ". De exemplu, lactico dehidrogenaza izolată din mușchi se numește L-lactat:NAD-oxidoreductază.

Enzimele sînt grupate în: oxidoreductaze, transferaze, hidrolaze, liaze, izomeraze și ligaze.

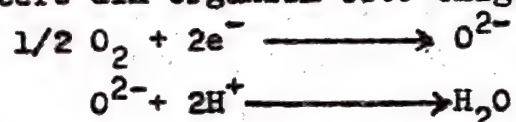
Oxidoreductaze.

Tipul de reacție catalizat de enzimele din această clasă este oxidoreducerea. Reacțiile de oxidoreducere numite și reacții redox, se manifestă prin transfer de electroni de la un donor (agentul reductător) către un acceptor (agentul oxidat). Reacția generală poate fi redată astfel:



În multe reacții, acest transfer electronic se manifestă prin transferul atomilor de hidrogen, dehidrogenarea fiind echivalentă oxidării, hidrogenarea fiind echivalentă reducerii. Atomii de hidrogen proveniți din molecula substratelor care participă în reacțiile de oxidoreducere poartă numele de "echivalenți reducători"

În organism reacțiile de oxidoreducere sînt extrem de numeroase și de variate: prin reacții de oxidoreducere, energia chimică potențială a substratelor este mobilizată și poate fi utilizată pentru efectuarea de travalii. Acceptorul final de electroni în procesele de oxidoreducere din organism este oxigenul molecular.



Între reacțiile de oxidare a unui substrat energetic, glucoză sau acid gras și reacția de reducere a oxigenului sînt interpusse numeroase verigi intermediare în care echivalenții reducători cad în lungul unui gradient de potențial de oxidoreducere.

Reacțiile de oxidoreducere sînt reacții catalizate enzimatic și rolul de transportor de hidrogen sau de electroni îl joacă unele coenzime. Aceste coenzime sînt ele singure substanțe cu proprietăți oxidoreducătoare, ele oscilează reversibil între o formă oxidată și una redusă. Principalele coenzime cu rol de transportori de echivalenți reducători sînt: coenzimele piridinice (NAD^+ și NADP^+) și coenzimele flavinice (FMN și FAD).

Dehidrogenazele piridinnucleotidice, transportă hidrogenul de la un substrat la altul, diferit de oxigenul molecular. Caracteristica acestor enzime se pune în evidență în structura coenzimei prin derivatul de piridină, nicotinamidă sau vitamina PP. Ele sînt cunoscute și sub denumirea de NAD^+ (nicotin-amid-adenin-dinucleotid) sau NADP^+ (nicotin-adenin-dinucleotid-fosfat) sau coenzima I, respectiv coenzima II (Co I; Co II). NAD^+ și NADP^+ funcționează drept coenzime în reacții de oxidoreducere întrucît ele pot oscila între o formă oxidată și una redusă. Echivalenții reducători cedați de un substrat redus sînt fixați pe nucleul piridinic.

Datorită faptului că formele oxidate și reduse ale coenzimelor piridinice prezintă spectre de absorbție diferite, urmărirea reacțiilor

Transferaze.

Tipul de reacție catalizat de enzimele din această clasă este redat prin ecuația:

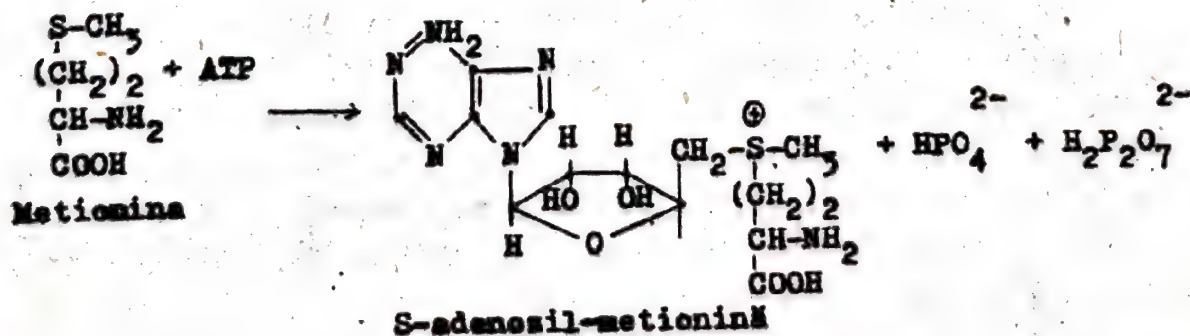


în care gruparea X a fost transferată de pe molecula unui substrat numit donor AX pe molecula unui alt substrat numit acceptor BH. Rolul de transportor este îndeplinit de numeroase coenzime. În funcție de natura restului transferat, transferazele se divid în mai multe subclase, dintre care mai importante sînt:

- | | |
|---------------------------------|----------------------|
| A. C ₁ -transferaze. | D. Fosfotransferaze. |
| B. Acil-transferaze. | E. Aminotransferaze. |
| C. Glicozil-transferaze. | |

A. C₁-transferaze (enzime care transferă resturi cu un atom de carbon). În decursul desfășurării proceselor metabolice apar diferite fragmente cu un atom, dintre care mai importante sînt: restul metil (-CH₃), restul hidroximetil (-CH₂OH), restul formil (-CHO). Pentru transferul acestor fragmente sînt necesare coenzime capabile de această funcție.

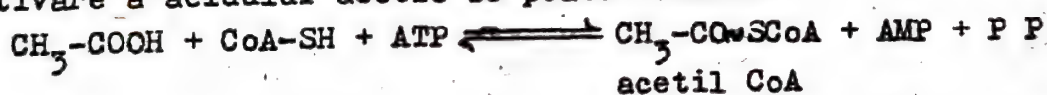
a. Metiltransferazele, sînt enzime care transferă gruparea metil se face în unele cazuri direct, cînd substratul donor deține gruparea metil într-o formă labilă; în alte cazuri, este necesară o prealabilă labilizare a acestei grupări sub acțiunea altor enzime. De exemplu colina și metionina sînt donori de grupări metil care necesită o prealabilă activare. Metionina este activată în prealabil de către ATP la S- adenozil-metionină sau metionină activă.



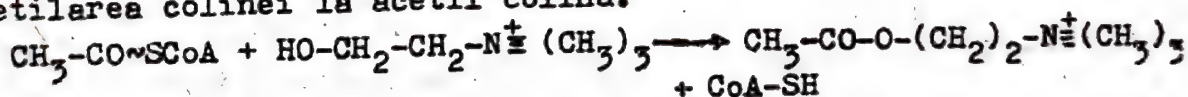
Din S-adenozil-metionină, restul metil este transferat apei, sub formă de CH_3 , pe o moleculă ce conține un atom cu o pereche de electroni neparticipanți.

b. Hidroximetiltransferaze și formiltransferaze, Aceste enzime îndeplinesc rolul de transferare a restului $-\text{CH}_2\text{OH}$, respectiv $-\text{CHO}$. Transportul acestor resturi este realizat de către acidul tetrahidrofolic (CoFH_4 sau THF).

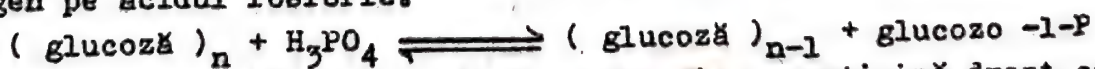
B. Aciltransferaze sau transacilazele. Sînt enzime care catalizează transferul de radicali acil, R-CO- de la donor la acceptor. Prin astfel de reacții se sintetizează în organism, derivații funcționali ai acizilor, esterii, amide, anhidride. Coenzima care funcționează ca transportor de grupări acil este coenzima A (CoA-SH). Gruparea implicată în funcția coenzimatică a acestei substanțe este gruparea tioalcoolică și prescurtarea acestei enzime este CoA-SH . Activarea acizilor organici, prin transformarea lor în acil derivați ai CoA , se face prin furnizarea de energie de către ATP, Reacția de activare a acidului acetic se poate formula:



O acil transferază este acetilcolin-sintetaza care catalizează acetilarea colinei la acetil colină.



C. Glicozil-transferaze sau transglicozilazele. Sînt enzime care catalizează transferul grupării glicozil. Degradarea tisulară a glicogenului, sinteza, ca și alte reacții metabolice ale glucidelor sînt reacții în care au loc transfer de grupări glicozil: glicogen-fosforilaza, enzima care participă la degradarea glicogenului este o transferază, transferă resturi glucozil din macromolecula de glicogen pe acidul fosforic.



În multe reacții, glicozil-transferaze, participă drept coenzimă transportoare, un nucleotid difosfat, uridin-difosfatul (UDP) care formează derivați UDP-glicozil.

3. Hidrolazele.

Hidrolazele sînt enzime care catalizează scindarea moleculei substratului fixînd componentele apei la punctul de scindare. Reacția generală se exprimă prin următorul echilibru:



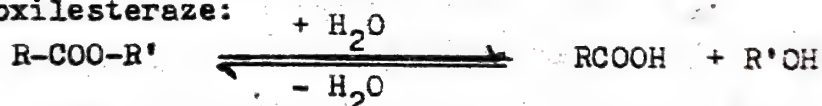
Reacțiile catalizate de hidrolaze se produc cu modificări mici de energie. Rolul hidrolazelor în organism se manifestă în reacțiile de **scindare** ce au loc îndeosebi la nivelul tubului digestiv, prin care moleculele mari de substrat se desfac în molecule mai mici, care se absorb cu ușurință. În acest mod se scindează lipidele pînă la acizi grași și glicerină, proteinele pînă la aminoacizi și poli-zaharidele pînă la monozaharide.

După natura legăturii dintre cele două componente R și R' hidrolazele se împart în mai multe subclase, dintre care mai importante sînt:

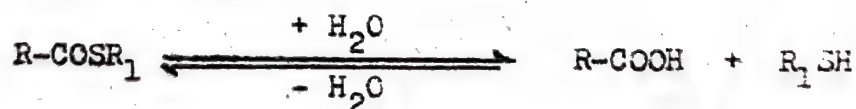
- | | |
|------------------|--------------------|
| A. Esterazele | D. Amidazele |
| B. Glicozidazele | E. Polifosfatazele |
| C. Peptidazele | |

A. Esterazele. Aceste enzime acționează asupra legăturilor esterice pe care le desfac în componente:

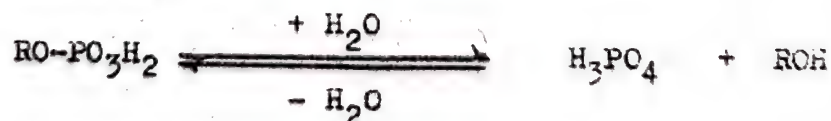
a. Carboxilesteraze:



b. Hidrolazele tioesterilor:



c. Fosfoesteraze:



d. Sulfatesterazele:

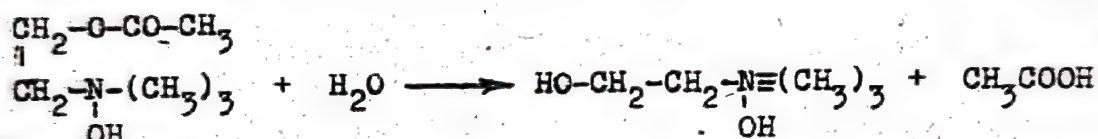


a. Carboxilesterazele sînt enzime foarte răspîndite în organismele animale în unele organe și umori cum sînt: sînge, limfă, sa-

livă și urină și cuprinde: lipazele sau glicero-esterhidrolaze care hidrolizează lipidele; se găsesc în sânge, în ficat în suc pancreatic și în țesutul adipos. Lipazele pancreatice, prezintă o activitate mare pentru trigliceride în structura cărora intră și acizi grași nesaturați.

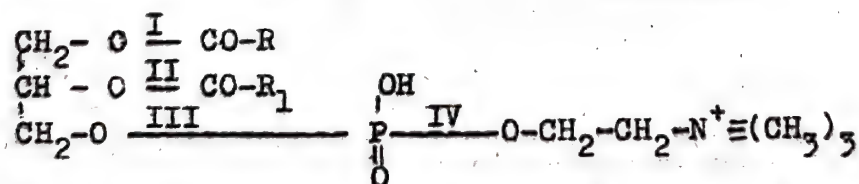
Lipaza pancreatică este activată de sărurile de calciu, datorită precipitării acizilor grași eliberați sub formă de săruri de calciu insolubile. Lipazele sunt inhibate de substanțele care blochează gruparea -SH; pentru că în molecula enzimelor există un centru activ -SH.

Colinesterazele, sunt enzime care catalizează hidroliza acetilcolinei în colină și acid acetic, dar și a altor esteri ai colinei. Enzima specifică care hidrolizează acetilcolina, este acetilcolinesteraza.



Colinesterazele se găsesc mai cu seamă în țesutul nervos și în eritrocite. Ele sunt activate de ioni de Mg^{2+} , de cisteină și de glutatam redus.

Fosfolipazele, sunt carboxiesteraze care hidrolizează legăturile esterice ale acizilor grași din glicerofosfatide. Substratele lor sunt lecitinele și cefalinele, de aceea mai poartă denumirea de lecitinaze. Ele catalizează numai hidroliza legăturilor I și II în timp ce legăturile III și IV sunt hidrolizate de fosfodiesteraze.

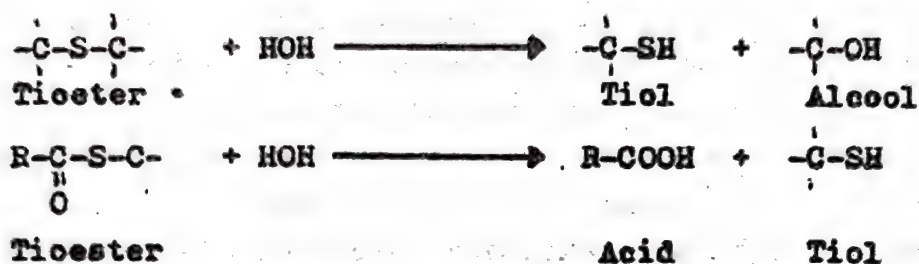


Lecitina

Cefalinele conțin ca aminoalcool colamina în loc de colină.

Colesterolesterazele, sunt enzime ce catalizează scindarea esterilor de colesterol cu acizi grași superiori. Ele se găsesc în toate țesuturile cu un metabolism intens și în mediile de cultură a bacteriilor.

b. Hidrolazele tiolesterilor și tioleterilor. Aceste enzime catalizează scindarea legăturii C-S. După natura legăturii C-S din substrat, se numesc și enzime specifice și anume: tioesteraze și tioesteraze.

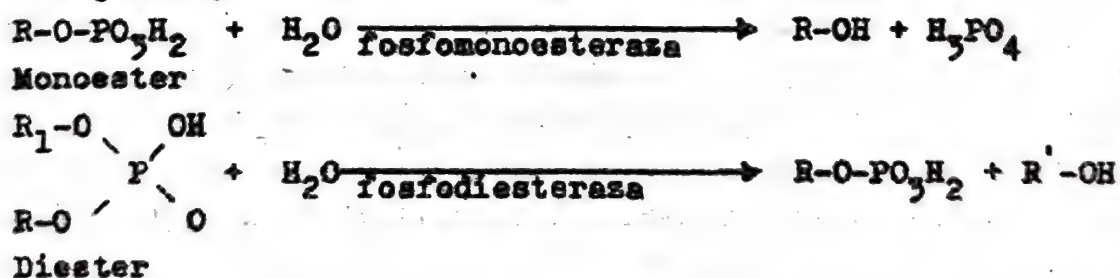


Cele mai importante sînt tioesterazele. Se cunosc mai multe tioesteraze, în deosebi acil-SCoA-hidrolaze, cum sînt: acetil-CoA-hidrolaze, succinil-CoA-hidrolaze, etc. Aceste enzime catalizează desfacerea legăturii tioester din compușii macroergici ai CoA.



Intrucît acil SCoA-hidrolazele catalizează atât reacția de hidroliză, cît și acilarea, se tinde a se utiliza denumirea de acil SCoA-acilaze.

c. Fosfoesterazele, catalizează reacția de hidroliză ale esterilor acidului fosforic, cu eliberare de acid fosforic. Sînt foarte numeroase și se găsesc în toate organismele animale.



Fosfomonoesterazele sînt larg răspîndite în organismele animale. Se cunosc diferite tipuri de fosfomonoesteraze. Cele mai importante sînt: glicerofosfatazele, fosfatazele acide și alcaline, etc.

Fosfatazele acide, scindează hidrolitic alfa glicerofosfatul. Se cunosc diferite tipuri de fosfatase acide. Astfel o fosfatază acidă are pH-ul optim de activitate, cuprins între 5-5,5. Ea se află în rinichi, splină, ficat și prostată. O altă fosfatază acidă are pH

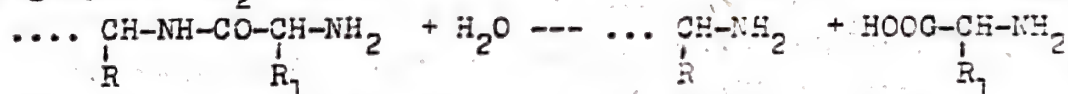
peptidice etacate. După modul cum acționează asupra catenelor polipeptidice, se disting: exopeptidaze și endopeptidaze.

Exopeptidazele sînt peptidaze care atacă legăturile peptidice terminale. Din această grupă de enzime, fac parte dipeptidazele, aminopeptidazele și carboxipeptidazele.

Endopeptidazele sînt peptidaze care atacă legăturile peptidice mai îndepărtate de grupările terminale ale catenei polipeptidice. Din această grupă fac parte pepsina, tripsina, chimotripsina, catepsina, etc.

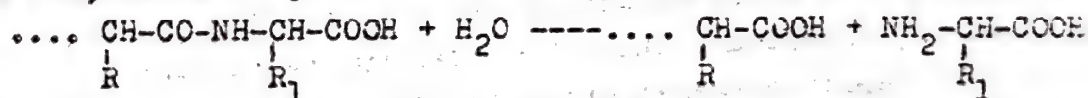
Dipeptidazele, sînt enzime care acționează specific numai asupra dipeptidelor cu grupări $-NH_2$ și $-COOH$ nesubstituite. Mai importante sînt: glicil-glicil dipeptidaza, glicil-leucin dipeptidaza, etc.

Aminopeptidazele, sînt enzime care hidrolizează legătura peptidică dată de aminoacidul terminal al lanțului peptidic, care conține o grupare $-NH_2$ liberă.



De exemplu, leucin amino peptidaza hidrolizează peptidele ce conțin în moleculă leucina. Ea are un pH optim de activitate cuprins între 8-9 și se găsește în mucoase intestinală, în țesuturile animale și vegetale.

Carboxipeptidazele, sînt enzime ce hidrolizează proteinele numai de la capătul catenei care conține gruparea carboxilică liberă, în așa fel, încît se pune în libertate amoniacul C terminal.



Aceste enzime se găsesc în pancreas sub formă inactivă; transformarea în enzimă activă se face sub acțiunea tripsinei.

Endopeptidazele, sau peptidazele propriu zise, scindează catena polipeptidică în anumite poziții din interiorul catenei. Ele atacă predominant proteinele și unele polipeptide cu moleculă mare. Se mai numesc și proteinaze; pH-ul optim de activitate al endopeptidazelor este foarte diferit. Unele acționează în mediu bazic, altele în mediu acid. Pepsina este o endopeptidază care hidrolizează

anumite legături peptidice din majoritatea proteinelor native, la un pH acid, identic cu cel dat de HCl din suc gastric. Această enzimă este produsă de către glandele fundice ale stomacului, în stare inactivă, ca pepsinogen. Când pepsinogenul vine în contact cu HCl din celulele parietale ale stomacului, el se transformă autocatalitic în pepsină. Procesul de activare a pepsinogenului la pepsină are loc prin eliminarea unui polipeptid bogat în arginină, care funcționează ca inhibitor al formării de pepsină între pH-ul de 4-6. La un pH mai mic de 4, pepsina degradează hidrolitic acest polipeptid; prin acest mecanism, centrii activi ai pepsinei sunt demascați și enzima poate să-și exercite acțiunea ei specifică.

Pepsinogen $\xrightarrow{\text{HCl}}$ pepsină + inhibitor polipeptidic.

Pepsina din punct de vedere structural, este o proteină din clasa albuminelor, formată din aminoacizi și H_3PO_4 ; masa moleculară este de 36.000. Pepsina are un pH optim de acțiune ce variază după natura substratului; în general este de 2.

Tripsina, este o endopeptidază care acționează asupra legăturilor peptidice din substanțele proteice care au suferit o prealabilă degradare, deci nu este o enzimă de prim atac, de felul pepsinei. Tripsina este produsă de pancreas sub formă de tripsinogen inactiv. Substanța activatoare din intestin a fost numită enterokinază. Activarea tripsinogenului în tripsină, constă în demascarea centrilor activi ai enzimei, prin eliminarea prealabilă a unui polipeptid cu masă moleculară mică.

Enterokinază

Tripsinogen $\xrightarrow{\text{Enterokinază}}$ Tripsină + hexapeptid

Tripsinele, acționează asupra legăturii realizată între lizină-arginină și între acizii aromatici de obicei tirozina din catena polipeptidică. Ele acționează în mediu slab bazic, la un pH de 7-8. Au fost obținute în stare cristalină și se găsesc în pancreas, sânge și plasmă.

Chimotripsina, se formează ca și tripsina în pancreas, sub formă inactivă numită chimotripsinogen. Transformarea în chimotripsină se realizează sub acțiunea urmelor de tripsină, prin desfacerea unei legături arginină-izoleucină. Chimotripsinele hidrolizează

atît proteine native cît și denaturate, acționînd asupra legăturii peptidice realizate între gruparea carboxil a unui aminoacid aromatic și gruparea amino a unui aminoacid nearomatic. Atît tripsinele cît și chimotripsinele sînt enzime asemănătoare, care se formează împreună și au aceiași acțiune biocatalitică, cu deosebirea că tripsinele sînt de trei ori mai active decît chimotripsinele.

D. Amidazele, sînt enzime care catalizează hidroliza compuşilor de tip amidic, prin desfacerea legăturii C-N, cu excepția legăturii peptidice. Principalele grupe de amidaze sînt: acilamidazele, amidinaze și nucleozidazele.

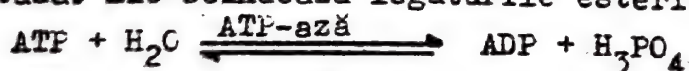
Acilamidazele cele mai importante sînt: ureaza, enzimă specifică ce acționează, descompunînd ureea în amoniac și CO_2 ; asparaginaza care scindează asparagina în acid aspartic și amoniac, glutaminaza care scindează glutamina în acid glutamic și amoniac.

Dintre amidinaze, cea mai importantă este arginaza care catalizează hidroliza argininei în uree și ornitină.

E. Polifosfatazele, sînt enzime care hidrolizează compuşii polifosforilați, ADP, ATP, GDP, GTP, etc, conform reacției:



Se disting polifosfataze anorganice și organice. Cele mai importante polifosfataze organice sînt: ATP-aza, apiraza și ATP-pirofosfataza. Ele scindează legăturile esterice din ATP.



4. Liaze

Liazele sînt enzime ce catalizează ruperea unor legături chimice din molecula substratului, fără să fie necesar un mecanism de hidroliză. Ele pot scinda mai multe tipuri de legături: C-C, C-O, C-N, C-S. Liazele mai importante sînt decarboxilazele cetoacizilor, decarboxilazele aminoacizilor și aldolazele.

Decarboxilazele cetoacizilor, catalizează reacția de decarboxilare a acizilor alfa cetonici, la aldehide și CO_2 .

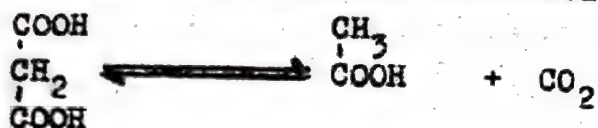


alfa cetoacid

Cel mai bine studiat este decarboxilaza acidului piruvic, sau piruvat decarboxilaza.

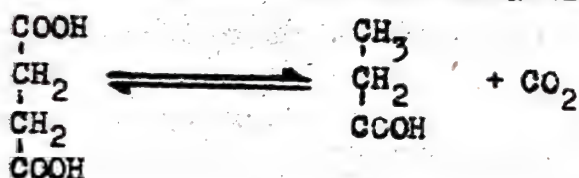
Decarboxilazele acizilor dicarboxilici au ca reprezentanti principali : malonat decarboxilaza și succinat decarboxilaza

Malonat decarboxilaza catalizează:



Ac. malonic Ac. acetic

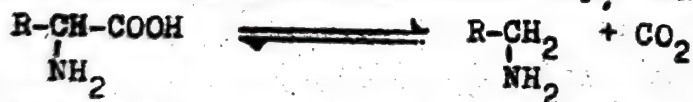
Succinat decarboxilaza catalizează:



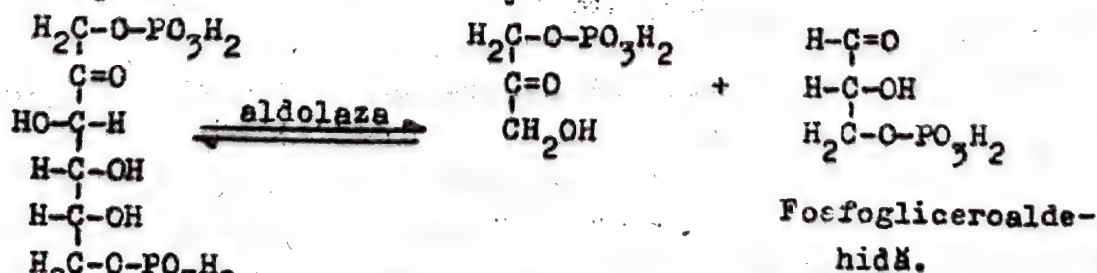
Ac. succinic Ac. propionic

În reacțiile de decarboxilare un rol important revine biotinei.

Decarboxilazele aminoacizilor, catalizează reacțiile de decarboxilare anaerobă a aminoacizilor după reacția:



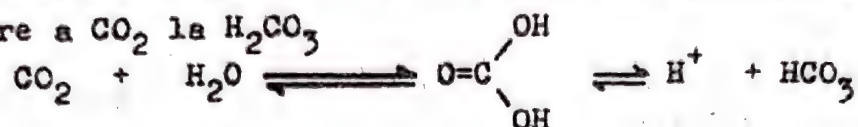
Aldolazele sau triozofosfat-liazele, sînt enzime ce catalizează scindarea legăturii C-C din monozaharide fosforilate, cu formarea unei componente care este în mod constant un trioz fosfat și a altei componente cu o compoziție variabilă, în funcție de natura monozaharidului inițial. Mai importantă este aldolaza care acționează conform reacției:



Fructozo 1,6 difosfat Dioxiaceton fosfat

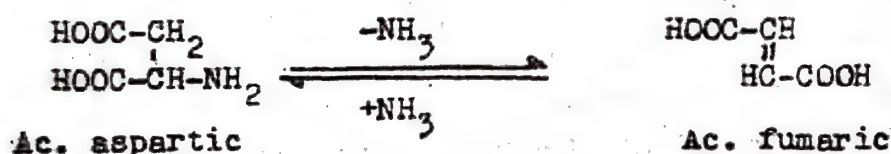
Fosfogliceroaldehidă.

C-O liazele, sînt enzime ce catalizează desfacerea dublei legături C=O. Această desfacere se realizează în prezența apei. Cea mai importantă este carbonic anhidraza, care catalizează reacția de hidratare a CO_2 la H_2CO_3



Reacția are loc la un pH de 6,5 -10. Sînt prezente în mucoasa gastrică, în hematii, în pancreas și în rinichi. Este o zinc proteină, Prin îndepărtarea acestui ion, enzimele sînt inactivate ireversibil.

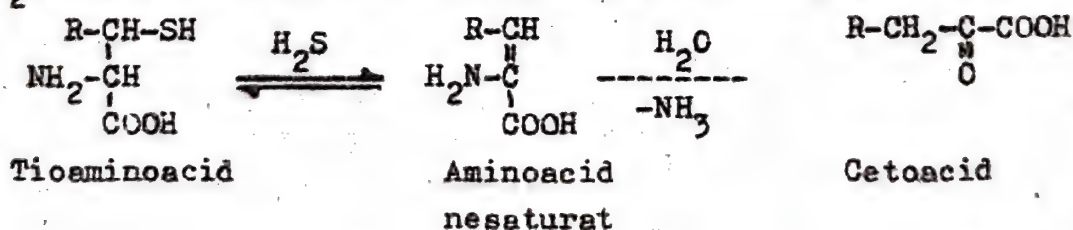
C-N liazele, catalizează scindarea legăturii C-N. Mai importante sînt: aspartaza și arginin-liazele. Aspartaza se găsește în drojdie și mușchii și catalizează reacția de formare a acidului fumaric din acid aspartic:



Arginin liazele catalizează scindarea acidului L-arginin succinic în L-arginină și acid fumaric.

C-S liazele, catalizează scindarea legăturii C-S. În funcție de natura substratului întîlnim:

Desulfhidrazele, enzime care catalizează reacția de eliberare a H_2S din aminoacizi cu sulf, conform cu reacția:

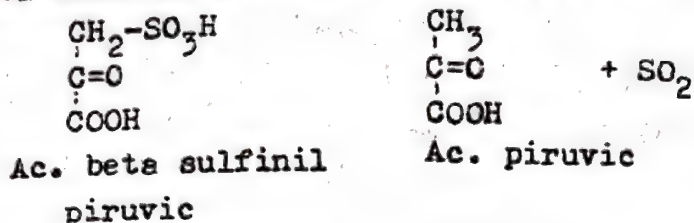


Se cunosc mai multe desulfhidraze, dintre care mai importante sînt: cistein desulfhidrazele, homocisteindesulfhidrazele și desulfhidrazele.

Cistein desulfhidraza, este o enzimă care catalizează eliminarea de H_2S din molecula cisteinei și formarea de acid acrilic, care se descompune hidrolitic în NH_3 și acid piruvic.

Homocistein desulfhidrazele, atacă homocisteina pe care o transformă în acid alfa cetobutiric și H_2S .

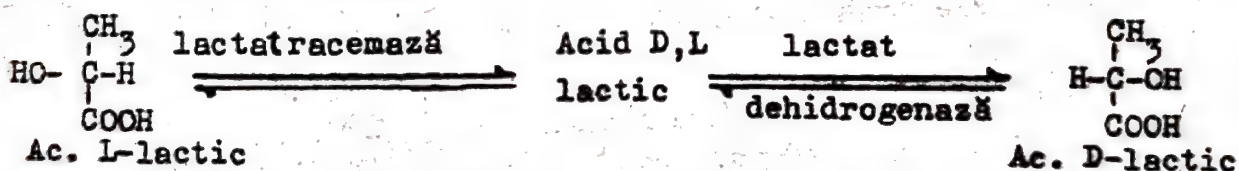
Desulfinazele, catalizează reacția de eliminare a SO_2 din acid beta sulfinil piruvic, transformându-l în acid piruvic.



5. Izomerazele

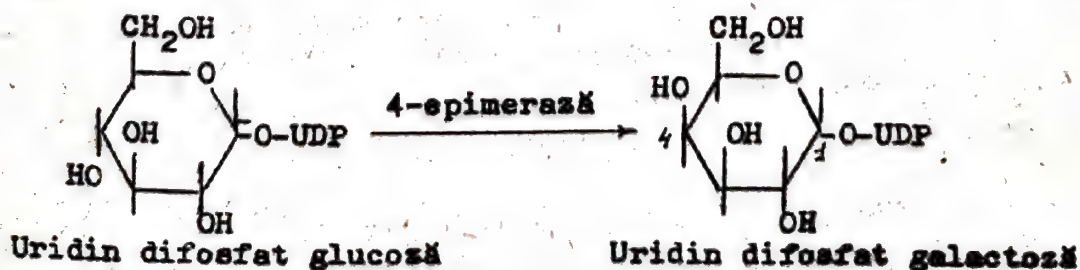
Izomerazele sînt acele enzime care catalizează reacțiile de izomerizare ale substratelor. În funcție de tipul de izomerie se disting mai multe clase de izomeraze și anume:

Racemaze și epimeraze, ambele tipuri de izomeraze, catalizînd interconversiunea formelor L și D. Racemazele, catalizează formarea de racemici din formele optic active ale unor compuși. Ele transformă substratele cu un singur centru de asimetrie cum este de exemplu interconversia acidului L-lactic în acid D-lactic în acid D,L-lactic (acid lactic racemic).

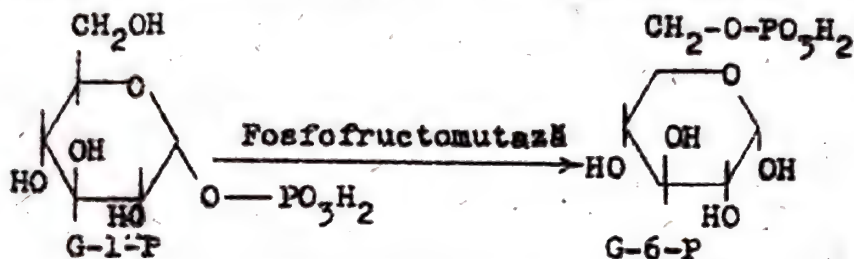


Epimerazele acționează asupra substraturilor cu mai multe centre de asimetrie. Acest tip de izomerie este foarte frecvent întâlnit în clasa glucidelor și la aminoacizi.

Pentru ca să aibă loc inversarea, este necesar ca oza să fie activată, fapt ce se realizează prin legarea ei de un nucleotid. Astfel, glucoza poate fi izomerizată în galactoză.



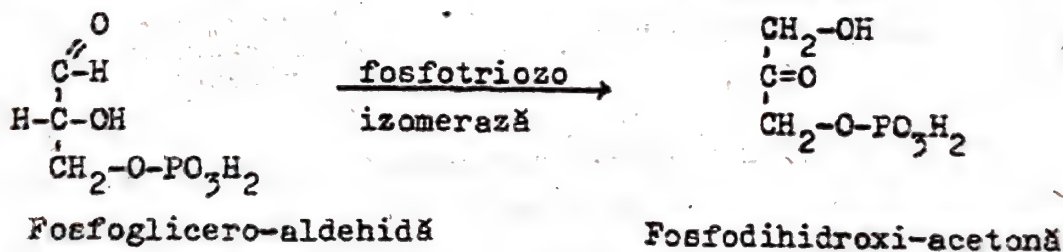
Fosfomutazele, au proprietatea de a transfera acidul fosforic de pe o moleculă organică în altă poziție a aceleiași molecule. De exemplu, izomerizarea reversibilă a glucozo-1-fosfatului în glucoză 6-fosfat, este catalizată de fosfoglucomutaza.



Cis-trans izomerazele, sînt izomeraze care participă la interconversia cis-trans a substratelor. De exemplu, acidul fumaric poate fi izomerizat sub acțiunea unei cis-trans izomeraze în acid maleic.

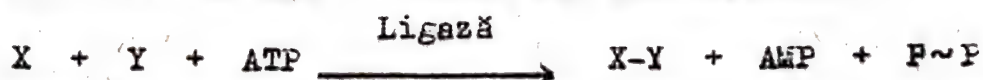


Oxidoreductazele intramoleculare, catalizează interconversiu-nea aldehydilor și cetonelor prin oxidarea unei grupări CHOH cu hidrogenarea simultană a grupării carbonil vecinale:



6. Ligaze

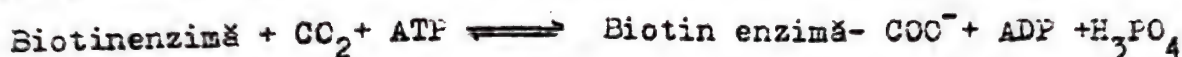
Ligazele sînt enzime care catalizează reacția de unire a două substrate. Se mai numesc și sintetaze, deoarece intervin în formarea de legături noi, cum sînt: C-C, S-C, C-O, C-N. Deci ligazele acți-onează invers liazelor. În reacțiile catalizate de către ligaze, intervin și nucleotidele polifosforilate, îndeosebi ATP-ul, care au rolul de a furniza energia necesară formării noii legături, cu scindarea unui rest de acid fosforic sau pirofosforic.



Cele mai importante ligaze sînt carboxilazele și acil-S-CoA

sintetazele.

Carboxilazele, sînt enzime ce catalizează reacția de fixare a CO_2 provenit din decarboxilarea cetoacizilor. Carboxilarea acidului piruvic la acid oxalacetic, în care se fixează direct CO_2 pe substrat necesită prezența unei enzime ce are drept coenzimă biotina.



Acil-CoA sintetazele, sînt enzime ce catalizează reacții în care intervine coenzima A și au rolul de a fixa restul acil.



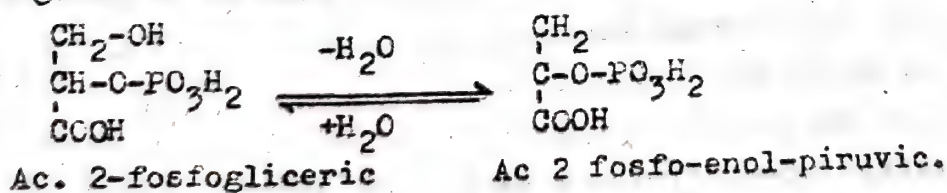
Hidratazele, catalizează fixarea apei la unele substanțe organice ce conțin duble legături $\text{C}=\text{C}$ cu formarea unei legături $\text{C}-\text{C}$. Cele mai importante sînt: fumarat hidrataza, crotonazele și enolazele.

Fumarat hidrataza, catalizează transformarea reversibilă a acidului fumaric în acid L-malic, prin fixarea de apă. Fumaraza este o enzimă extrem de răspîndită în organismele vii și foarte specifică.

Crotonazele, catalizează fixarea apei la $\text{C}-\text{C}$ a acilderivaților activați cu formarea de hidroxi-derivați.



Enolazele intervin în reacția de transformare a acidului 2-fosfoglicerice în acid 2 fosfoenol-piruvic.



GLUCIDE

Termenul de hidrat de carbon a apărut din observația că un grup de compuși, izolați din surse naturale, aveau formule moleculare ce corespundeau formulei generale $C_n(H_2O)_n$.

Astăzi, hidrații de carbon, sînt definiți drept compuși polihidroxicili, mulți din ei conținînd și grupe aldehydice sau cetonice, sau formînd astfel de grupe prin hidroliză.

Hidrații de C simpli se mai numesc și glucide sau zaharide, deoarece au gust dulce; se pot împărți în patru grupe principale:

1. Monozaharide. Acestea nu pot fi hidrolizate în forme mai simple. Au formula generală $C_nH_{2n}O_n$. La rîndul lor se pot împărți după numărul de atomi de C din moleculă astfel:

- trioze, care apar în organism în cursul proceselor de degradare a hexozelor;

- tetroze;

- pentoze, din acestea cu importanță biologică deosebită fiind D-riboza care intră în compoziția acizilor nucleici și a unor coenzime;

- hexoze; acestea au cea mai semnificativă importanță biologică;

- heptoze.

2. Dizaharide, cu formula generală $C_n(H_2O)_{n-1}$. Prin hidroliză eliberează două molecule de monozaharide.

3. Oligozaharide, eliberează prin hidroliză 2 -10 monozaharide

4. Polizaharide cu formula generală $(C_6H_{10}O_5)_x$. Aceste prin hidroliză eliberează mai mult de zece molecule de monozaharide.

În molecula unui zahăr întîlnim cel puțin un atom de carbon asimetric, iar prezența acestuia face posibilă formarea izomerilor acelui compus.

Compușii cu aceeași compoziție, dar diferiți numai prin așezarea spațială sînt stereoisomeri. Numărul de izomeri posibili la un compus este dat de numărul de C asimetrici din moleculă, știind că pentru un atom de C asimetric există doi izomeri posibili.

Datorită prezenței C asimetric în molecula glucidelor, acestea vor avea activitate optică.

MONOZAHARIDE

Sînt polialcooli, care au grupare aldehydică sau cetonă în moleculă, numindu-se și aldoze sau cetoze.

Atomii de C sînt numerotați de la capătul cu gruparea aldehydică sau cetonă. Astfel, glucoza are gruparea $\text{--}\overset{\text{H}}{\text{C}}=\text{O}$ la C_1 , iar fructoza are gruparea >C=O la C_2 .

De asemenea, în molecula acestor două monozaharide, atomii de carbon din poziția 2, 3, 4, 5 ai glucozei și 3, 4 și 5 ai fructozei sînt asimetrici, explicînd astfel numărul mare de izomeri posibili ($2^4 = 16$ izomeri pentru glucoză și $2^3 = 8$ pentru fructoză).

De fapt sînt 8 izomeri distincți ai aldohexozelor, iar ceilalți 8 fiind enantiomeri ai primilor, astfel că, (+) și (-) glucoza reprezintă o pereche de enantiomeri.

Formele D sînt acelea care au importanță biologică și anume dintre aldohexoze D(+)-glucoza, D(+)-manoza, D(+)-galactoza, iar dintre cetohezoze D(-)-fructoza.

Formularea ciclică a monozaharidelor a fost propusă de Colley (1870), iar natura ciclului a fost stabilită de HAWORTH (1926).



piran

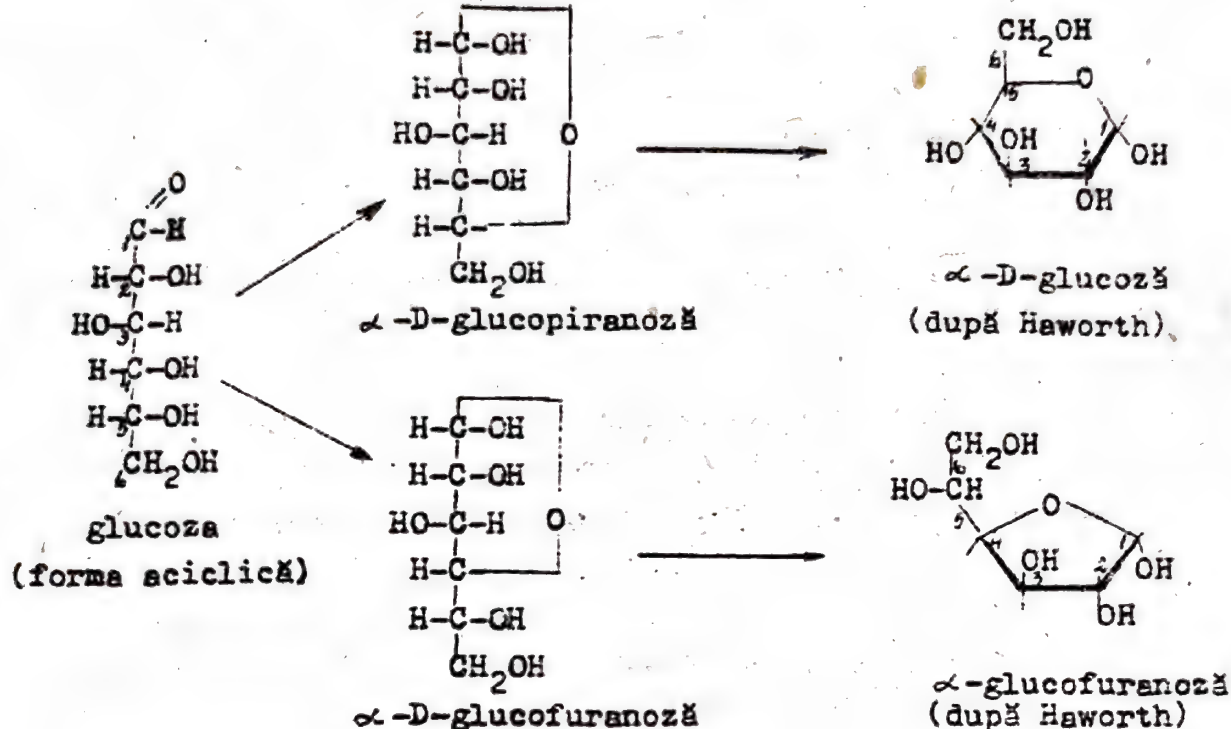


furan

Ciclizarea obișnuită a monozaharidelor este de 6 atomi, formînd ciclul piranozic (de la piran) și cu 5 atomi ciclul furanozic (de la furan), apărînd în felul acesta semiacetali intramoleculari. Prin ciclizare se formează un -OH la

atomul de C al grupării funcționale. Acest hidroxil poartă denumirea de -OH semiacetalic sau glicozidic; atomul de C al grupării funcționale devenind astfel asimetric. Stereocizomerii care se deosebesc numai prin configurația acestui nou centru de asimetrie se numesc **a n o m e r i**. În anomerul notat cu α , -OH provenit din gruparea funcțională este orientat la dreapta, iar în anomerul β orientarea este inversă.

Glucoza se poate găsi sub forma celor doi anomeri (alfa și beta), iar forma ciclică a fructozei este cea a anomerului beta.



Fenomenul mutarotației se explică tocmai prin prezența celor doi izomeri optic activi, cu rotații specifice diferite, imediat după dizolvare și care se transformă unul în altul până la stabilirea unui echilibru dinamic, la care rotația specifică este de $+52,5^\circ$. Faptul că, în soluție, monozaharidele se găsesc sub formă ciclică și numai în cantitate mică cu gruparea carbonil liberă (forma lineară sau aciclică), explică de ce nu dau unele reacții specifice grupării funcționale carbonil.

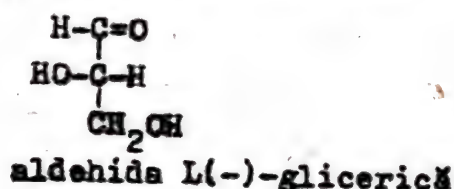
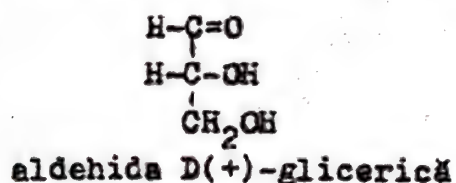
Proprietățile fizice ale monozaharidelor

Monozaharidele sînt substanțe cristalizate, de culoare albă, solubile în apă și insolubile în solvenți nepolari, au gust dulce. Sînt substanțe optic active.

Configurația sterică a compuşilor optic activi prezintă un interes biologic deosebit, deoarece organismul viu are tendința de a utiliza selectiv numai una din formele optic active.

Seriile D și L la monozaharide s-au stabilit în mod convențional, după structura aldehidei glicerice. Seria D și L nu se referă în cazul monozaharidelor, la sensul rotirii planului luminii polarizate ci la configurația atomului de C cel mai îndepărtat de grupa-

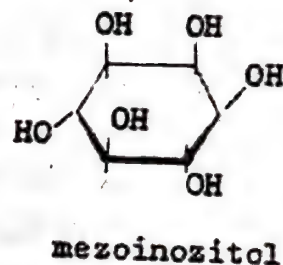
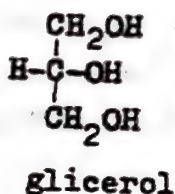
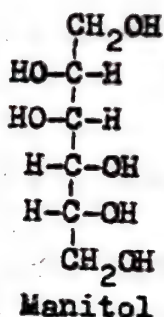
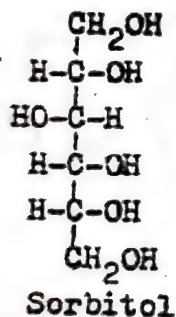
rea carbonil. Pentozele și hexozele cu configurația atomului de C vecin grupării alcoolice primare, identică cu configurația atomului de C asimetric al D-gliceroaldehidei fac parte din seria D, iar cele care au configurația aceluiași atom de C identică cu carbonul asimetric al L-gliceroaldehidei fac parte din seria L.



Proprietăți chimice

- Reacția de reducere a monozaharidelor constă în formarea de alcooli polihidroxilici. Astfel de la glucoză se obține sorbitolul, iar de la manoză se obține manitolul.

Sînt doi polialcooli importanți din punct de vedere biologic, care există în stare naturală și anume glicerolul, component a numeroase lipide și inozitolul, care este în compoziția unor lipide ca fosfatidilinozitol



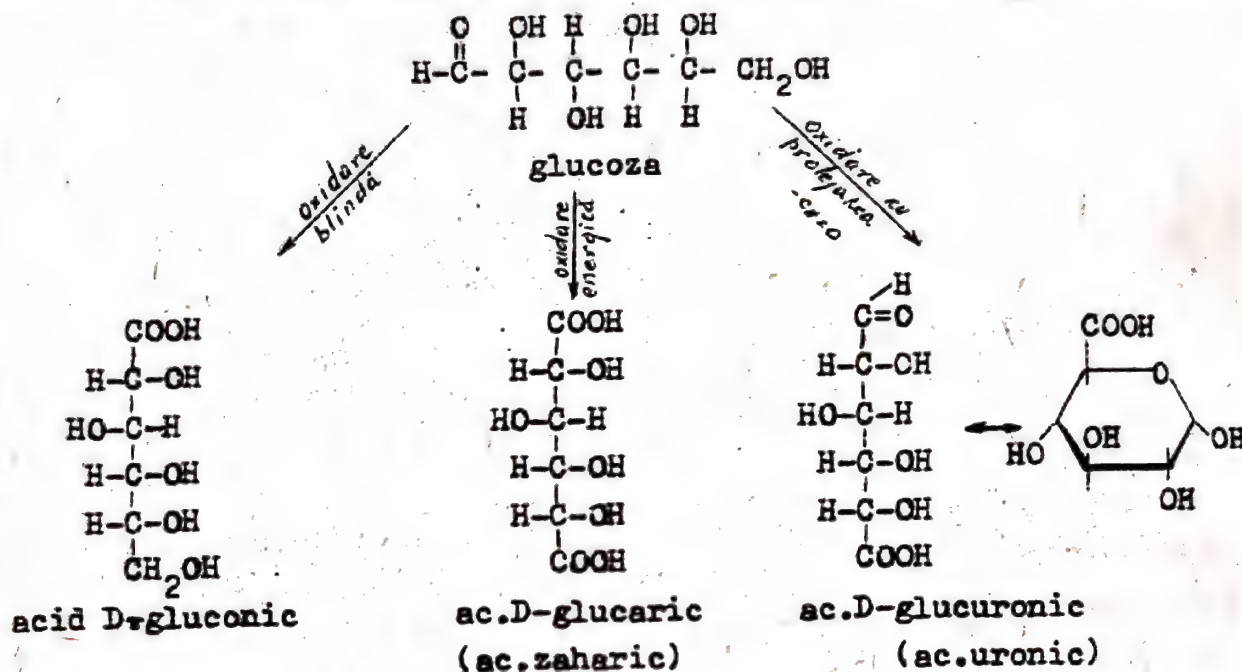
- Oxidarea.

Agenții oxidanți mai blânzi (de tipul apei de clor sau de brom) realizează o oxidare numai a grupei aldehydice formînd acizi aldonic (de ex. glucoza dă acidul gluconic).

În prezența oxidanților mai energici, ca HNO_3 concentrat, se obțin acizi zaharici, deoarece în acest caz este oxidată atât grupa aldehydică cît și cea de alcool primar.

O oxidare specială, prin protejarea grupării carbonil, cînd se oxidează numai grupa alcoolică primară, se obțin acizi uronici cu o mare importanță biologică prin rolul pe care îl îndeplinesc în

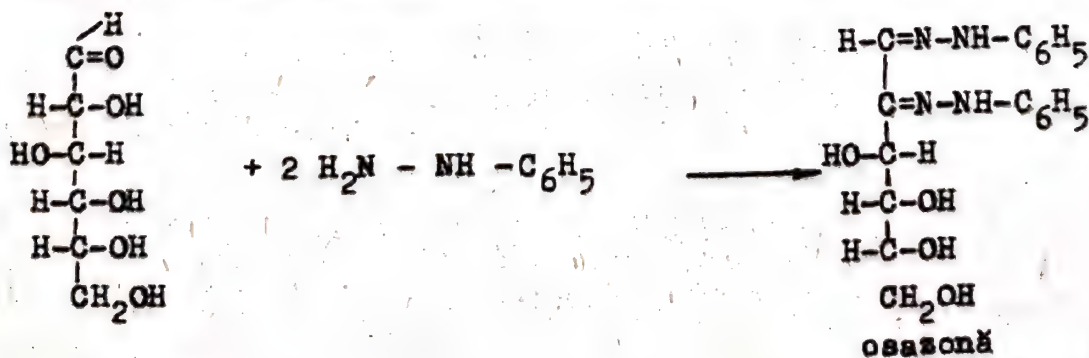
procesele de detoxifiere în organism. Acizii uronici au rol în procesele metabolice, ei făcând parte din structura acidului hialuronic, condroitinsulfuric și mucoitinsulfuric.



Aldozele și cetozele, în mediu alcalin, prin oxidarea grupei carbonil pot reduce la cald sărurile metalelor grele (Ag, Cu) la oxizi inferiori sau chiar la metale. Această proprietate stă la baza mai multor metode de dozare a monozaharidelor.

- Condensarea.

Monozaharidele, datorită grupării carbonil, pot da reacții de formare a oximelor în prezența hidroxilaminei; a fenilhidrazonelor și osazonelor prin încălzire în prezența fenilhidrazinei.

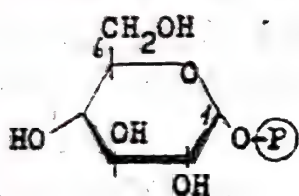


Fenilhidrazina și analogi ca 2,4-dinitrofenilhidrazina sînt adesea utilizate pentru identificarea zaharurilor.

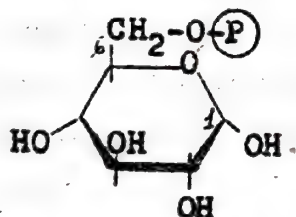
- Reacțiile de eterificare și esterificare sînt specifice grupării hidroxil. Hidroxilul glicozidic poate da reacții de eterificare direct cu un alcool inferior, în mediu acid, formînd în felul acesta glicozide. Se pot eterifica și restul grupărilor -OH dar în condiții diferite; de ex. pentru metilare se vor folosi derivații halogenați, care sînt agenți de metilare mai energici.

Toate grupările -OH a monozaharidelor pot fi esterificate ușor cu anhidrida acetică.

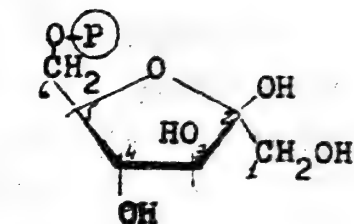
Pentru biochimie, o mare importanță o au esterii fosforici ai monozaharidelor; de ex.:



α -glucopiranozo-
1-fosfat



α -glucopiranozo-
6-fosfat



β -fructofuranozo-
6-fosfat

Compuși mai importanți

- Desoxi-zaharurile sînt derivați ai monozaharidelor în care gruparea alcoolică primară este înlocuită cu hidrogen; de ex. de la galactoză, prin înlocuirea grupei -OH primară, se obține L-fucoza.

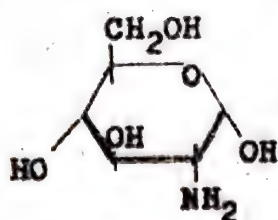
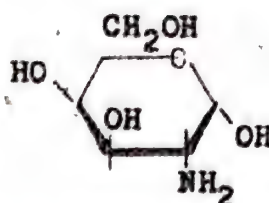
Singurul cu cea mai mare importanță biologică este desoxi-D-riboza, care este o componentă a acizilor nucleici.

- Amino-zaharurile prăvin prin înlocuirea unei grupări hidroxil cu o grupare aminică.

Din punct de vedere biochimic cele mai importante sînt hexoz-aminele și anume:

Glucozamina, este un constituent al acidului hialuronic; apoi sub formă legată în substanțe naturale macromoleculare ca glicolipide, poliglucide specifice de grup sanguin.

Galactozamina, un constituent al condroitinei, iar sub formă acetilată la gruparea aminică (acetil galactozamină) este prezentă în glicolipide.

 α -glucozamină α -galactozamină

Manozamina, la rândul ei, este un constituent important al mucoproteinelor. De asemeni unele antibiotice conțin aminosaharuri.

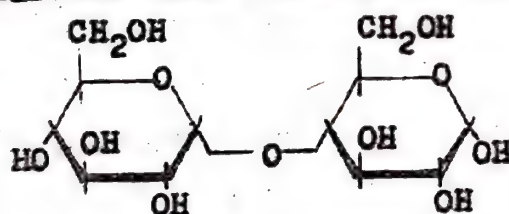
- Acidul sialic. Acest grup de substanțe este format prin condensarea aldolică între acidul piruvic și N-acetilhexozamine. Grupul acidului sialic se găsește în mucoproteinele glandei submaxilare și în mucolipidele din creier.

DIZAHARIDE

Dizaharidele, prin hidroliză, pun în libertate două molecule de monozaharide. Cu importanță fiziologică deosebită sînt: maltoza, sucroza (zaharoza), lactoza și trehaloza.

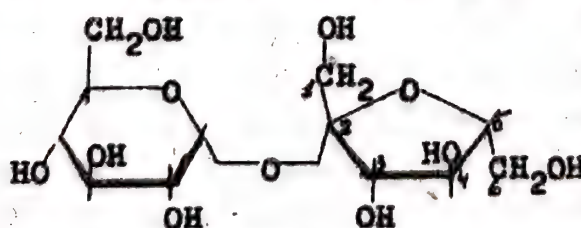
După natura legăturii formate între cele două monozaharide, dizaharidele pot fi reducătoare și nereducătoare.

- Maltoza este formată din două molecule de α -D-glucoză prin

maltoza (forma α -)

legătură 1,4- α -glucozidică și prezintă proprietăți reducătoare avînd hidroxilul glicozidic liber

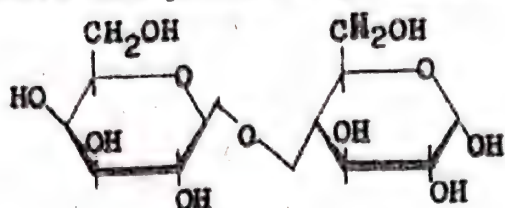
- Zaharoza, este singura dizaharidă, care nu are grupa carbonil liberă; nu poate da reacțiile caracteristice zaharurilor reducătoare. Hidroliza zaharozei produce un amestec care are proprietatea de a inversa sensul de rotire al planului luminii polarizate,



zaharoza

numit zahăr invertit, datorită puterii levogire mari a fructozei. Este formată din α -D-glucoză și β -D-fructoză prin legătură dicarbonilică.

- Lactoza are proprietăți reducătoare, deoarece ea se obține



lactoza

din β -D-galactoză și α -D-glucoză prin legătură β -glicozidică în pozițiile 1 - 4.

- Trehaloza este o dizaharidă nereducătoare deoarece se formează prin legarea a două molecule de D-glucoză prin legătură di-carbonilică.

POLIZAHARIDE

Acestea sînt macromolecule formate dintr-un număr mare de resturi de monozaharide și formează soluții coloidale.

Polizaharidele includ următoarele substanțe mai importante:

- Amidonul. Face parte din glucozani, substanțe care prin hidroliză pun în libertate numai unități de glucoză. Amidonul este un amestec a două componente, una solubilă în apă caldă, numită amiloză și care este în proporție de 15 - 20 % și o componentă solubilă în apă, amilopectina, în proporție de 80 - 85 %.

Amiloza are un grad de polimerizare pînă la 300, cu legături 1 - 4 - α -glicozidice, în timp ce amilopectina are gradul de polimerizare de ordinul miilor, cu ramificări realizate prin legături 1-6- α -glicozidice.

Amilopectina, cu soluția de iod, dă o colorație violetă.

Prin hidroliză treptată amidonul trece în produși mai simpli, dextrine, apoi maltoză și în final glucoza.

Amidonul natural este insolubil în apă, și dă o colorație albastră cu soluția de iod.

- Glicogenul este polizaharid de origine animală. Structura moleculei se caracterizează printr-o ramificare mare, prin legături 1-6-glicozidice. Glicogenul formează soluții coloidale opalescente, în apă dizolvîndu-se 15 - 21 %, deci mai ușor solubil decît amidonul. Cu soluția de iod dă o colorație roșie.

-Inulina este un polimer al fructozei. Este ușor solubilă în apă caldă. Se utilizează în investigațiile fiziologice pentru determinarea vitezei de filtrare glomerulară. Cu soluția de iod nu dă colorație.

- Celuloza este constituentul de schelet al plantelor. Nu dă colorație cu iodul și nu este solubilă în solvenți obișnuiți.

- Chitina este polizaharidul de structură al nevertebratelor. Structura ei are la bază N-acetilglucozamina legată 1-4- β -glicozidic.

Sînt de asemeni polizaharide asociate ca structură țesutelor animale, așa cum este acidul hialuronic și condroitin sulfatul, care fac parte din mucopolizaharide. Ele se caracterizează prin conținutul lor în aminozaharuri și acizi uronici.

METABOLISMUL INTEREDIARNoțiuni generale

Proprietatea fundamentală a organismului viu constă în a asimila substanțe din mediul extern, de a le transforma în substanțe proprii organismului și de a elimina unele produse de degradare sau neutilizabile cu scopul de a menține echilibrul funcțional al acestuia.

Legătura organismului cu mediul înconjurător se face prin substanțe nutritive, care îndeplinesc în organism un rol multiplu:

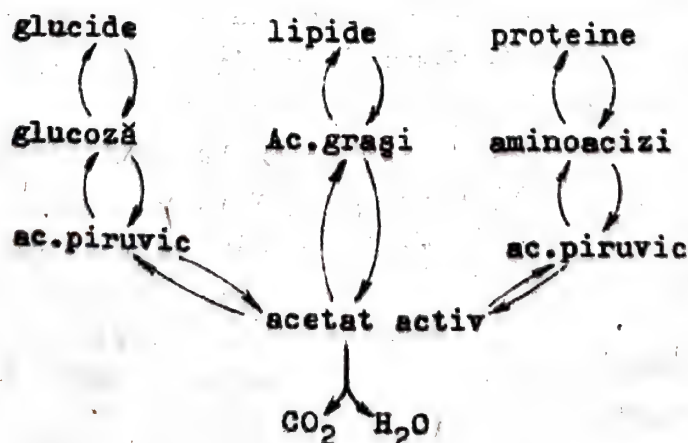
- reprezintă o sursă de energie potențială,
- participă la formarea de substanțe structurale organismului, în creștere,
- înlocuiesc pierderile datorită uzurii țesuturilor,
- procură organismului biocatalizatori,
- aduce organismului substanțe esențiale pe care organismul nu le poate sintetiza.

În organismul viu, alimentele suferă modificări care se desfășoară în mai multe etape:

- Scindarea moleculelor complexe (amidon, grăsimi, proteine), la nivelul tractusului digestiv, până la molecule mai simple (monozaharide, acizi grași, aminoacizi), care să poată traversa mucoasa intestinală, procese care au loc fără modificări energetice.

- Degradarea moleculelor simple până la o anumită etapă metabolică, respectiv acetatul activ.

- Arderea acestui metabolit până la stadiul de CO_2 și apă.



Energia chimică potențială conținută în complexele chimice ale alimentelor este transformată prin aceste etape în alte forme de energie, astfel că, legea conservării materiei și energiei se aplică și la organismul viu.

În organism, procesele de transformare îmbracă două aspecte: de degradare (catabolism) și de sinteză (anabolism).

Catabolismul reprezintă totalitatea proceselor de degradare a catenelor de carbon a glucidelor, lipidelor și proteinelor, iar anabolismul, cuprinde procesele de sinteză a acestora. De fapt, catabolismul și anabolismul reprezintă două aspecte ale unui singur proces, condiționat și asigurat prin schimbul continuu dintre organism și mediul extern. Catabolismul și anabolismul sunt strâns legate între ele și sunt catalizate de enzime; printr-un termen general se numește metabolism intermediar.

Metabolismul intermediar reprezintă, deci, ansamblul proceselor chimice de degradare și sinteză, care au loc în organismul viu, catalizate de sisteme enzimatică și asigurate și condiționate de schimbul continuu dintre organism și mediul înconjurător.

Acest metabolism, urmează multe căi comune în scara animală, ele diferențiindu-se numai prin unele trepte metabolice. Toate acestea sunt în acord cu teoria evoluției și demonstrează valabilitatea concepției unității proceselor chimice fundamentale din materia vie, ele fiind generale pentru toate formele de viață.

Toate manifestările vitale sunt însoțite de procese metabolice.

Cunoscând succesiunea normală a reacțiilor care caracterizează metabolismul intermediar, putem aprecia starea de boală, care are ca substrat dereglarea lanțului de reacții normale. Este știut că majoritatea maladiilor - așa zise organice - au o bază anatomică, iar toate modificările anatomice având la bază modificări biochimice.

Aceste leziuni biochimice preced în general simptomele clinice.

Cunoscând din timp unele perturbări din lanțul metabolic și intervenind pentru a le readuce la normal, prevenim apariția simptomelor de boală, scutindu-se de o conduită terapeutică mai complicată, mai greu de condus, costisitoare și care obligă organismul la unele restricții (alimentare, de activitate, etc.).

În cunoașterea etapelor chimice ale fiecărui metabolism s-au folosit metode moderne de investigație, care au fost aplicate pe organismul intact, pe fragmente de organe izolate, pe omogenate sau pe formațiuni subcelulare ca: mitocondrii, nucleu, microzomi, etc. De asemenea sînt posibile studii pe sisteme multienzimatice sau pe enzime izolate.

Primele metode de investigație au fost făcute pe organismul întreg, urmărindu-se bilanțul dintre ingesta și excreta, care nu permite însă precizarea etapelor intermediare ale catabolismului.

Alimentarea animalelor de experiență cu compuși bine definiți cuplați cu unele componente chimice pe care organismul nu le poate metaboliza, eliminându-se ulterior prin urină sau materii fecale, reprezintă o altă metodă de investigație.

O metodă mult folosită, este perfuzia sistemului vascular, a unui organ izolat, ca ficatul și rinichiul, cu sînge sau soluții saline, care conțin un precursor metabolic și analiza chimică a lichidului de perfuzie. În felul acesta s-a putut stabili că ficatul este locul principal de formare a corpiilor cetonici și a ureei, precum și a conversiunii aminoacizilor în glucoză.

O metodă fundamentală o reprezintă metoda manometrică Warburg, care folosește cupe sau broiaje de țesuturi incubate într-un mediu de suspensie adecvat ce conține un metabolit determinat și a cărui transformare se poate aprecia, fie prin dozarea compuşilor din mediu de suspensie, fie prin consumul de oxigen de către țesuturi, putînd astfel aprecia intensitatea proceselor de oxidare biologică. Metoda manometrică a fost folosită pentru elucidarea reacțiilor din ciclul acizilor tri- și dicarboxilici. Astfel, intensitatea respirației exprimată prin cîntul respirator

$$Q_{O_2} = \frac{\text{microlitri de } O_2 \text{ utilizați}}{\text{miligrame țesut uscat} \times 60'}$$

a unor țesuturi animale, incubate la 37°C, într-un mediu de suspensie salin, care conține ca substrat respirator, glucoza, este de 30 pentru rinichi, 13 pentru ficat, 12 pentru creier, 7 pentru mușchiul diafragmatic și 0,5 pentru țesutul adipos.

Metoda utilizării compuşilor marcaţi este folosită pentru marcarea unui metabolit determinat, care poate fi uşor detectat şi măsurat. Ea se aplică pentru măsurarea vitezei unui proces metabolic, pentru a vedea dacă acesta reprezintă calea majoră într-un organism dat sau, pentru a confirma dacă un proces metabolic studiat in vitro, cu enzime izolate, este la fel şi in vivo. Cu această metodă s-a putut demonstra că atomii de carbon ai acidului acetic sînt precursorii metabolici ai colesterolului, acizilor graşi superiori, a substanţelor din ciclul Krebs.

Studiul unor secvenţe metabolice se poate face, folosind sisteme acelulare, adică preparate tisulare lipsite de structura celulei intacte, din care s-au izolat enzimele care catalizează acele secvenţe.

Prin folosirea inhibitorilor enzimatici specifici sau prin eliminarea acestora, prin eliminarea sau inactivarea coenzimelor specifice, intermediarii metabolici interesaţi se acumulează şi pot fi dozaţi.

În sfîrşit, metoda spectrofotometrică foloseşte spectrele de absorbţie în ultraviolet sau infraroşu, la o anumită lungime de undă şi modificarea maximelor de absorbţie în cursul unor reacţii chimice. Această metodă permite aprecierea activităţii unor enzime, studiul activatorilor şi inhibitorilor enzimatici etc.

METABOLISMUL GLUCIDELOR

Metabolismul glucidelor constituie totalitatea transformărilor glucidelor în organismul viu: digestie, absorbție, anabolismul și catabolismul glucidelor.

Digestia și absorbția glucidelor.

Glucidele reprezintă 60 + 70 % din aportul alimentar (300 - 500 g pe zi) fiind principalul furnizor de energie. Dintre glucidele alimentare, amidonul este folosit în cea mai mare măsură (250 - 300 g), apoi zaharoza (30 g), lactoza (10 g), fructoza (5-10 g), poliozide vegetale (pectinele) și glicogenul. Zilnic se mai ingeră aproximativ 20 - 50 g celuloză, poliozid absolut necesar pentru asigurarea unui peristaltism intestinal normal.

Pentru ca glucidele să poată fi utilizate de celulele organismului ca element plastic sau energetic, trebuie să se transforme în monozaharide. Pentru aceasta atât polizaharidele cât și dizaharidele suferă acțiunea enzimelor digestive specifice.

În cavitatea bucală, amilaza salivară, desface hidrolitic amidonul fiert, scindând punțile 1-4-glucozidice intramoleculare ale catenelor lineare, la întâmplare, având ca rezultat formarea de dextrine lineare și cu structură ramificată și greutate moleculară mică. Printr-o acțiune mai lentă, dextrinele lineare sunt scindate în maltoză, iar maltaza salivară hidrolizează maltoza în două molecule de glucoză.

Activitatea amilazei salivare este optimă la pH-ul de 6,8 și este activată de ioni de clor. Ea își continuă activitatea și la nivelul stomacului, datorită faptului că pentru un timp, saliva și alimentele pot tampona aciditatea sucului gastric la care se adaugă și pătrunderea lentă a acestuia în interiorul bolului alimentar. Sucul gastric nu conține enzime cu acțiune asupra glucidelor.

La nivelul intestinului, glucidele suferă acțiunea mai multor enzime, secretate atât de pancreas cât și de intestin, cu scopul finalizării procesului de transformare a tuturor formelor de polizaharide în monozaharide.

Amilaza pancreatică, continuă acțiunea asupra amidonului ne-

transformat în cavitatea bucală, aceasta hidrolizînd și amidonul fiert. Aici are loc hidroliza completă a amidonului. O enzimă de-branșantă, oligo-(1-6)-glucozidaza intestinală, hidrolizează punțile glucozidice 1-6 sau transferă catena de la nivelul carbonului 6 la carbonul 4 formînd dextrine lineare care pot fi hidrolizate de amilază. Matoza este scindată hidrolitic de maltază intestinală în cele două molecule de glucoză. Lactoza, sub acțiunea lactazei (β -galactop-sidază) este transformată în glucoză și galactoză. Zaharoza suferă acțiunea a două enzime: α -glucozidaza intestinală, secretată de mu-coasa intestinală, cu acțiune predominantă și, β -fructozidaza intes-tinală secretată de flora microbiană. Zaharoza este scindată în două molecule: glucoză și fructoză.

Poliozidele vegetale, nehidrolizabile -celuloza-, sînt indis-pensabile organismului, pentru asigurarea unui peristaltism intesti-nal normal și pentru furnizarea de compuși glucidici florei microbi-ene împiedicînd exacerbarrea acțiunii florei de putrefacție.

Monozaharidele sînt absorbite de către mucoasa intestinală, printr-un proces activ, care necesită un consum de energie realizat printr-un proces de fosforilare necesar formării esterilor hexozo-fosforici. În timpul absorbției, fosforul anorganic scade în mucoasa intestinală crescînd în schimbul organic; la fel scade cantitatea de glucoză liberă. Inhibitorii respirației celulare, blochează ab-sorbția intestinală a monozaharidelor. Viteza de absorbție a mono-zaharidelor depinde de viteza cu care se formează esterii fosforici. La o viteză de absorbție a glucozei, luată drept 100, galactoza are viteza de absorbție 110, fructoza 43, manoza 19, xiloza 15, arabino-za 9 și ramnoza 4.

Fosfații joacă rol de cărăuș în procesul absorbției. La nivelul vilozităților intestinale, are loc formarea esterilor hexozomono-fosforici, iar după ce străbat mucoasa intestinală, acidul fosforic este pus în libertate sub acțiunea unei fosfataze, putînd fi folosit la un nou proces de esterificare.

Procesul de fosforilare este stimulat de prezența vitaminelor B și C, a metioninei și de către hormonii corticosuprarenalieni.

După absorbție monozaharidele iau calea venei porte, ajungînd

la ficat unde sînt transformate în glicogen, sau degradate. În timpul digestiei în special, cantitatea de glucoză este mult mai mare în vena portă decît în restul vaselor sanguine.

Rolul glucidelor în organism.

În organism, glucidele îndeplinesc multiple funcțiuni, asigurînd integritatea și funcționalitatea celulelor:

- Sursă directă de energie pentru toate celulele organismului. Celulele creierului, organul cel mai dezvoltat și diferențiat, sînt strict dependente energetic de glucoză. Eritrocitele, folosesc pentru nevoile lor energetice numai glucoza (1 g de glucoză furnizează 4,1 calorii)

- Substanță de rezervă. Forma de rezervă pentru organism o reprezintă glicogenul din ficat și mușchi, care este folosit pentru nevoile energetice sau structurale.

- Funcție de susținere. țesutul osos, conjunctiv, cartilagiile au în structura lor elemente glucidice.

- Funcții specifice. Glucidele formează părți constitutive ale epiteliilor și mucoaselor, ale grupelor sanguine, ale unor substanțe cu rol în coagularea sîngelui, imunitate etc.

Glicogenogeneza

Glicogenogeneza reprezintă procesul metabolic prin care organismul își asigură o rezervă glucidică sub formă de glicogen, pe seama monozaharidelor. Sinteza glicogenului are loc la nivelul tuturor țesuturilor și organelor. Glicogenul hepatic însă constituie rezerva glucidică pentru întreg organismul, spre deosebire de glicogenul din fiecare organ, care reprezintă o rezervă proprie.

Cantitatea de glicogen stocată în ficat, oscilează între 10-12% din greutatea acestui organ, față de numai 1 - 3 % cît se găsește în mușchi. Datorită însă masei musculare, cantitatea de glicogen din organism, de aproximativ 300 g, este repartizată în proporții egale între cele două țesuturi. Cu toate acestea mușchiul nu poate constitui o rezervă de glucoză sanguină, deoarece nu conține glucozo-6-fosfataza, care să elibereze glucoza din glucoză-6-fosfat.

Glicogenogeneza, este un proces endergonic, care are loc pe seama energiei furnizate de ATP-ul format în cursul catabolismului

glucozei. Este însă un proces economic, deoarece sinteza a 50 g de glicogen, necesită energia rezultată din catabolismul a 5,3 g glucoză, deci 1/10 din glucidele alimentare consumate furnizează energia necesară acestui proces endergonic de sinteză a glicogenului din glucoză.

Sinteza glicogenului, în sensul strict biochimic, reprezintă procesul de polimerizare a glucozei sau mai precis de amplificare a gradului de polimerizare a unor polimeri preexistenți ai glucozei, deoarece independent de sistemul enzimatic, sinteza glicogenului necesită prezența unui precursor. De asemeni, este necesar ca monozaharidele absorbite să sufere în prealabil un proces de conversie în glucoză și anume în glucozo-1-fosfat, compus cheie în procesul de sinteză a glicogenului. Viteza de transformare a monozaharidelor în glucoză este diferită, fructoza transformându-se cel mai repede, ultima fiind galactoză, care este metabolizată numai de ficat.

Secvențele de reacții care duc la formarea glicogenului, diferă pentru fiecare monozaharid, după cum pentru fiecare în parte există una sau mai multe căi de conversie.

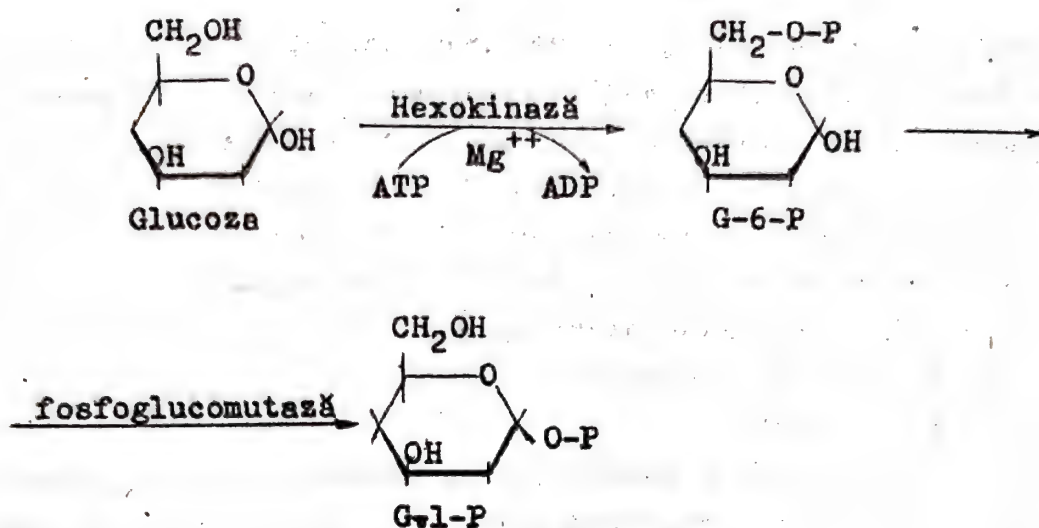
Conversia monozaharidelor în glucozo-1P

- G l u c o z a are cele mai puține etape de transformare în glucoză α -1-P. Sub acțiunea unei hexokinaze nespecifice și în prezența de ATP ca donator de radical fosfat și a ionilor de Mg^{++} se formează glucoză-6-P. Florura de Na inhibă activitatea acestei enzime, datorită faptului că formează cu ionul de Mg, florura de Na și Mg. De aceea atunci când se recoltează sânge pentru dozarea glucozei se folosește florura de Na ca anticoagulant și antiglicolitic.

Reacția este reversibilă, însă echilibrul este în favoarea formei fosforilate. Glucozo-6-P nu poate trece prin membrana celulară și ca urmare suferă acțiunea enzimelor din celula hepatică, respectiv a glucomutazei a cărei coenzimă este glucozo-1,6-difosfatul.

Radicalul fosforil de la nivelul carbonului 6 a coenzimei, migrează în poziția 1 a glucozo-6-P. Se formează astfel glucozo-1-P și se regenerează coenzima.

O altă cale de transformare a glucozei în glucozo-6-P are loc sub acțiunea glucokinazei, enzimă care acționează specific asupra



glucozei; enzima este stimulată de insulină și inhibată de hormonul diabetogen. Glucokinaza în prezență de ATP catalizează reacția de transformare a glucozei în glucozo-6-P care apoi izomerizează în glucozo-1-P.

- **F r u c t o z a**, prezintă cele mai multe secvențe de reacții pentru a se transforma în glucozo-1-P. Conversia la nivelul ficatului are loc mult mai repede (de 20 - 30 de ori) ca în restul țesuturilor.

Hexokinaza nespecifică, transformă fructoza în fructozo-6-P în prezența ATP și a Mg^{++} , apoi sub acțiunea fosfohexozizomerazei se transformă în glucozo-6-P. Ulterior, fosfoglucomutaza transformă glucozo-6-P în glucozo-1-P. Fructozo-6-P se găsește în echilibru cu glucozo-6-P, mersul reacției fiind însă dirijat mai mult către catabolismul fructozo-6-fosfatului.

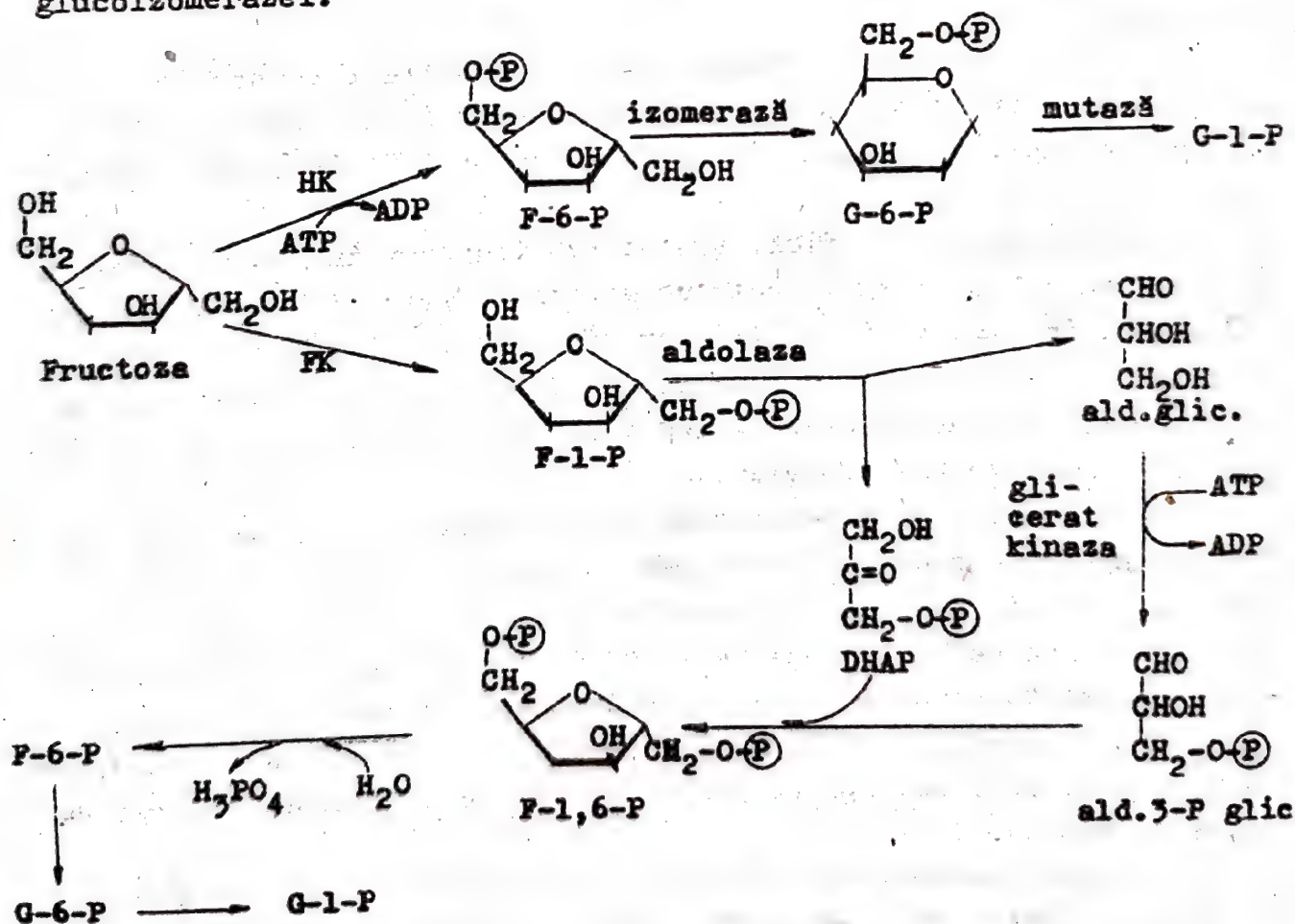
Calea majoră de metabolizare a fructozei are loc sub acțiunea fructokinazei, enzimă specifică pentru cetoze, dependentă de ATP și ionii de K^+ , care duce la formarea de fructozo-1-P; procesul de fosforilare fiind de 10 ori mai rapid decât la glucoză. Această enzimă este absentă în ficatul fetal, care nu poate metaboliza cetozele.

Fructokinaza, spre deosebire de glucokinază nu este dependentă de insulină, ceea ce explică posibilitatea de a utiliza fructoza de către diabetici.

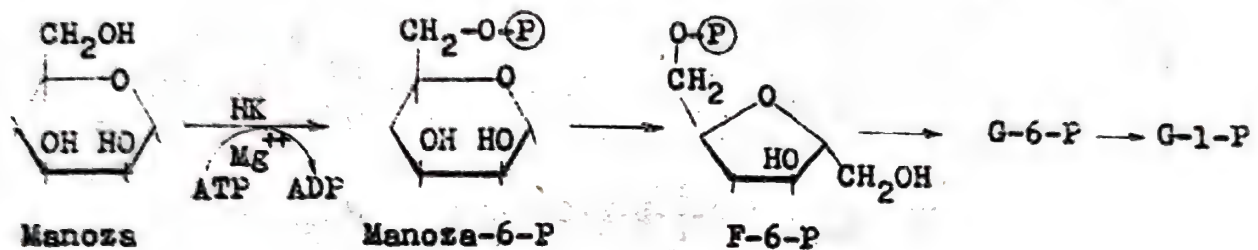
Fosfofructoaldolaza, scindează fructozo-1-P în două molecule de trioze, dintre care numai unul este fosforilat și anume dihidroxi-

acetonfosfatul. Cea de a doua trioză, aldehida glicerică, este fosforilată ulterior sub acțiunea gliceraldehidkinazei și în prezență de ATP. Denumirea de fosfofructoaldolază a fost propusă pentru aldolaza hepatică responsabilă de clivajul fructozo-1-fosfatului, echilibrul reacției fiind în favoarea formării de fructozo-1-P. Există posibilitatea de interconversiune între dihidroxiaceton-P și gliceraldehid -P, de către triozofosfatizomeraza, care asigură echilibrul între acestea în vederea condensării lor sub acțiunea aldolazei în fructozo-1,6-difosfat.

Formarea fructozo-6-P pornind de la fructozo-1,6-difosfat este catalizată de către fructozodifosfatază, activă numai în prezența de metale bivalente și care elimină un radical fosfat sub formă de fosfat anorganic. Fosfoglucoizomeraza transformă fructozo-6-P în glucozo-6-P, care apoi izomerizează la glucozo-1-P sub acțiunea glucoizomerazei.



- **M a n o z a**, este fosforilată într-o primă etapă de către hexokinaza nespecifică la manozo-6-P, care ulterior printr-o succesiune de reacții de izomerizare duce la fructozo-6-P și respectiv la glucozo-6-P și apoi glucozo-1-P.

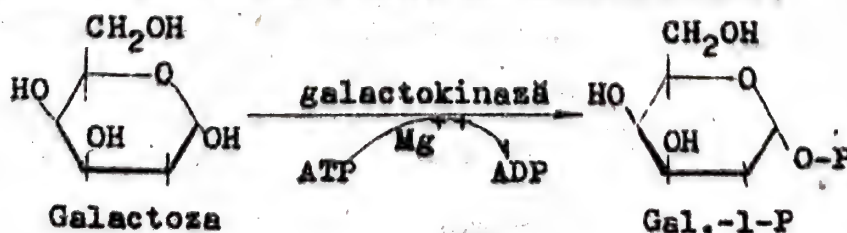


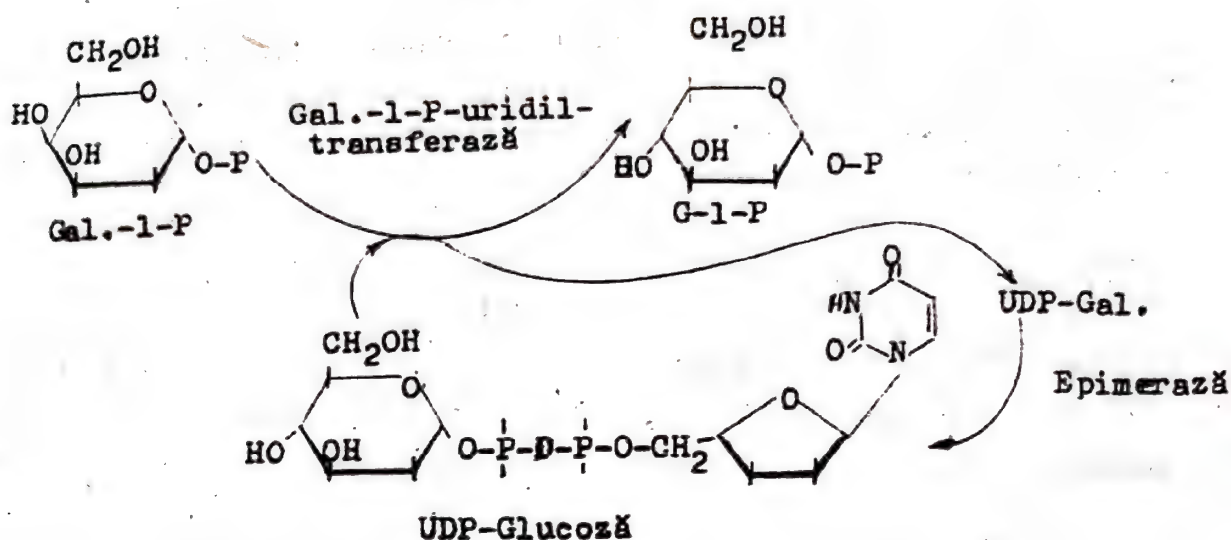
- **G a l a c t o z a**, la nivelul țesutului hepatic este transformată în glucoză prin intermediul UDP-galactozei.

Intr-o primă etapă are loc fosforilarea la carbonul 1 al galactozei, contrar celorlalte oze, sub acțiunea unei galactokinaze și în prezență de ATP și Mg^{++} . Enzima nu are o strictă specificitate, deoarece poate fosforila nu numai galactoză dar și compuși care au suferit o modificare la C_2 (2-desoxigalactoză, galactozamina) fiind inactivă față de compușii care diferă de galactoză prin modificări la carbonul 3, 5 sau 6 și față de glucoză.

A doua etapă constă în încorporarea galactozo-1-P în UDP-galactoză, printr-o reacție catalizată de către galactozo-1-P uridiltransferaza, care efectuează transferul radicalului uridil de la UDP-glucoză pe galactozo-1-P. Această transferază este strict specifică pentru uridinnucleotide, singurele acceptoare de uridil fiind glucozo-1-P și galactozo-1-P.

În ultima etapă, UDP-galactoză este transformată în UDP-glucoză sub acțiunea unei epimeraze. În cursul acestei reacții are loc o inversiune a configurației de la carbonul 4 al hexozei. Epimeraza hepatică este dependentă de NAD, ceea ce presupune că acest mecanism se realizează printr-un proces de oxidoreducere.



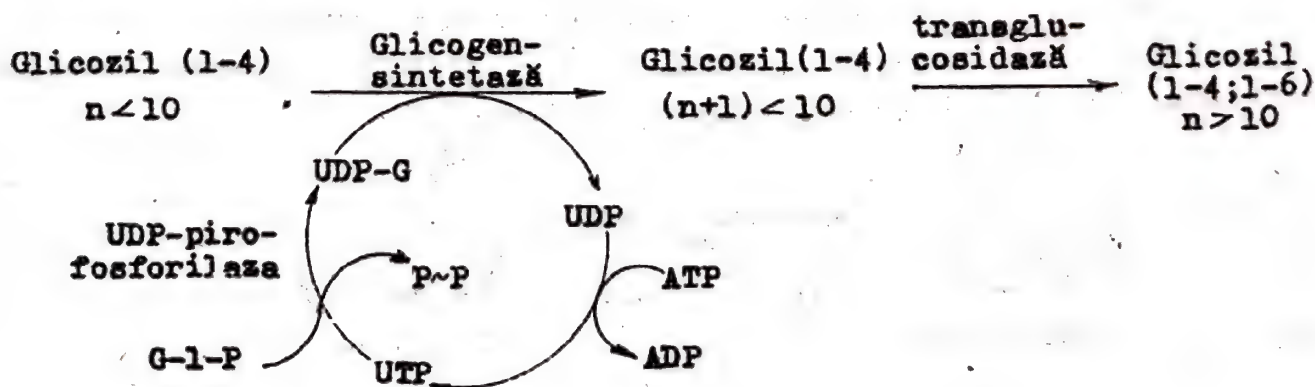


Biosinteza glicogenului din glucozo-1-P

Glucozo-1-P rezultat prin transformarea monozaharidelor, suferă într-o primă etapă acțiunea unei UDP-pirofosforilaze în prezența UDP, ducând la formarea de UDP-glucoză cu eliberare de pirofosfat

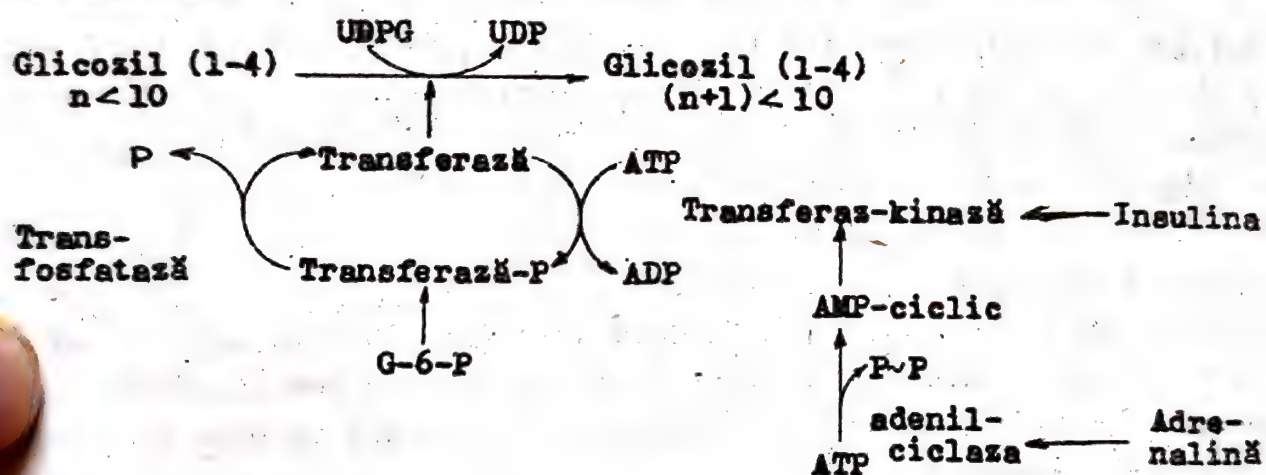
Printr-o reacție de transglucozidare în prezența unei transferaze (UDPG-transfosforilaza sau glicogen sintetaza), radicalul glucozil din molecula de UDP-glucoză este transferat pe un primer de glicogen cu care radicalii glucozil sînt uniți prin punți 1 - 4. Cînd catena poliozidică depășește un număr de 10 molecule de glucoză, are loc procesul de ramificare, realizat prin transglucozidare.

Enzima de ramificare (Enzima Q) transferă un radical glucozil sau un fragment ce conține mai mulți radicali, de la extremitatea catenei lineare, la nivelul C₆ a unui radical glucozil din polymerul preexistent, pentru ca prin stabilirea unei legături 1-6 ozidice să se realizeze ramificarea.



Reacția transferazei, poate fi inactivată prin fixarea unui radical fosforil, prin formarea unei transferaze-fosfat (Tr-P) sub acțiunea unei transferazkinaze (Tr), prima fiind dependentă de G-6-P

AMP-ul ciclic intervine ca un activator al transferazkinazei, asigurând transformarea transferazei în fosfotransferază (Tr-P) inactivă și care încetinește procesul de glicogenogeneză. Insulina influențează direct asupra transferazkinazei inhibând activitatea acesteia. Adrenalina, activează adenilciclaza, care asigură formarea de AMP ciclic, intervenind prin aceasta asupra activității transferazkinazei.



Sinteza glicogenului la nivelul altor țesuturi îmbracă unele particularități. Astfel, mușchiul scheletic are capacitatea de a sintetiza glicogenul, cel de rezervă, conferindu-i posibilitatea de a efectua un travaliu, când aportul de glucoză este insuficient.

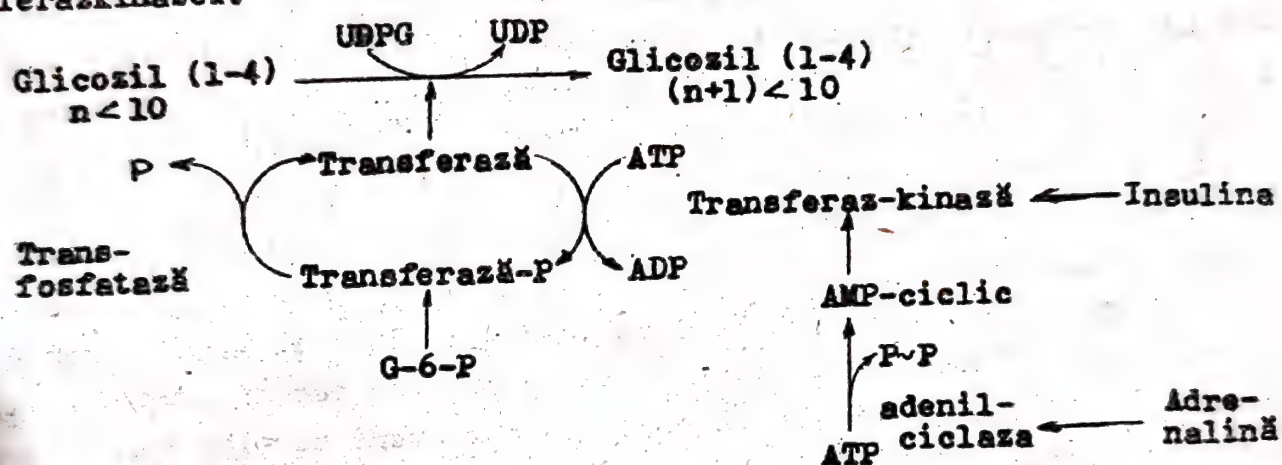
Mușchiul cardiac, conține o cantitate relativ mare de glicogen, ca urmare, inima nu prezintă modificări funcționale în stările de hipoglicemie de scurtă durată.

Sistemul nervos central conține în schimb, cantități foarte mici de glicogen, care sînt insuficiente, deoarece nevoile energetice sînt asigurate numai de glucoză. Rezultă că acest țesut este strict dependent de variațiile glucozei din sînge.

Eritrocitul, ale cărui nevoi energetice sînt legate tot numai de glucoză, este și el dependent de variațiile glicemiei (avînd și o rezervă foarte mică de glicogen). Țesutul osos, conține glicogen immagazinat în osteoblaști.

Reacția transferazei, poate fi inactivată prin fixarea unui radical fosforil, prin formarea unei transferaze-fosfat (Tr-P) sub acțiunea unei transferazkinaze (Tr), prima fiind dependentă de G-6-P

AMP-ul ciclic intervine ca un activator al transferazkinazei, asigurând transformarea transferazei în fosfotransferază (Tr-P) inactivă și care încetinește procesul de glicogenogeneză. Insulina influențează direct asupra transferazkinazei inhibând activitatea acesteia. Adrenalina, activează adenilciclaza, care asigură formarea de AMP ciclic, intervenind prin aceasta asupra activității transferazkinazei.



Sinteza glicogenului la nivelul altor țesuturi îmbracă unele particularități. Astfel, mușchiul scheletic are capacitatea de a sintetiza glicogenul, cel de rezervă, conferindu-i posibilitatea de a efectua un travaliu, când aportul de glucoză este insuficient.

Mușchiul cardiac, conține o cantitate relativ mare de glicogen, ca urmare, inima nu prezintă modificări funcționale în stările de hipoglicemie de scurtă durată.

Sistemul nervos central conține în schimb, cantități foarte mici de glicogen, care sînt insuficiente, deoarece nevoile energetice sînt asigurate numai de glucoză. Rezultă că acest țesut este strict dependent de variațiile glucozei din sînge.

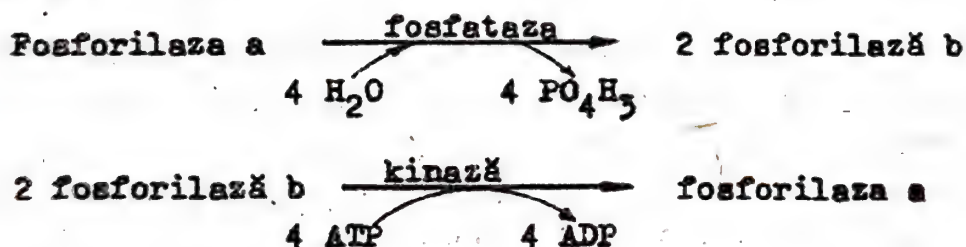
Eritrocitul, ale cărui nevoi energetice sînt legate tot numai de glucoză, este și el dependent de variațiile glicemiei (avînd și o rezervă foarte mică de glicogen). Țesutul osos, conține glicogen înmagazinat în osteoblaști.

Glicogenoliza

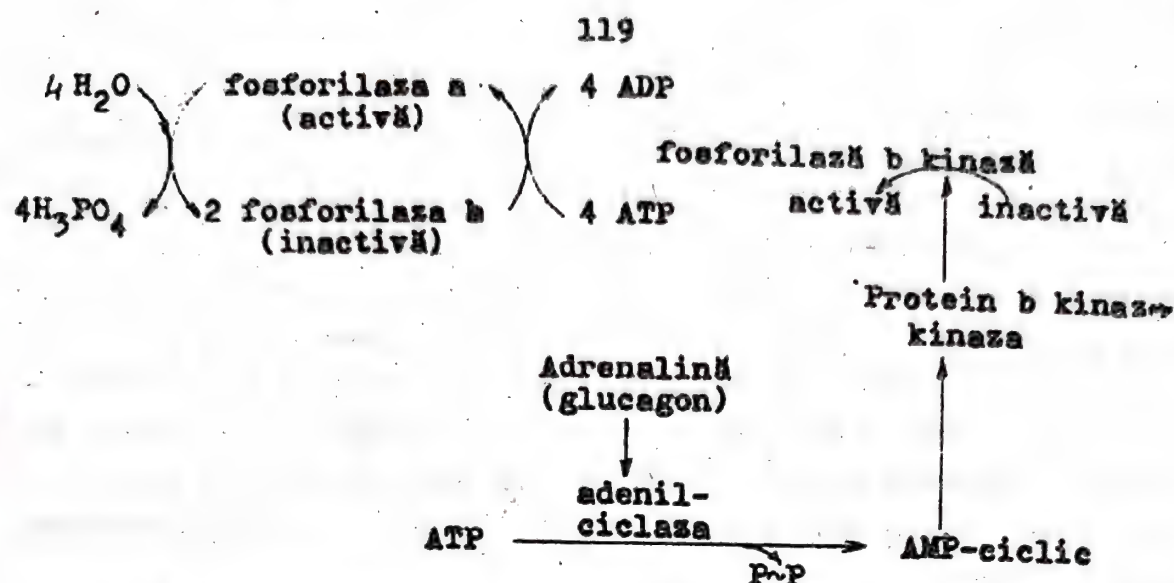
Glicogenoliza reprezintă ansamblul reacțiilor care transformă forma de rezervă a glucozei - glicogenul - de la nivelul țesuturilor și organelor, la glucozo-6-P, compus cheie în metabolismul glucidic, fiind substratul reactiv al glicolizei, șuntului pentozic, acizilor uronici și al formării glucozei care trece în sângele circulant. Procesul are loc în celulă și interesează toate țesuturile, cu excepția formării glucozei care este limitată numai la ficat.

Glicogenul, sub acțiunea unei fosforilaze și în prezența fosfatului anorganic, cedează în urma ruperii punții glicozidice 1-4, a glucozei de la extremitatea catenei, radicalul glucozil, formând glucozo-1-P. Fosforilaza, termen impropriu, care se mai numește și transglucosidază, se prezintă sub două forme: a și b.

Fosforilaza a, activă, hepatică poate fi transformată în fosforilază b inactivă de către fosfataza specifică, conversiunea constând într-un clivaj al moleculei în două jumătăți. Invers, transformarea fosforilazei b inactive în fosforilază a, are loc sub influența unei kinaze, fosforilaza b kinaza în prezența ATP, care permite resinteza formei a, active.



La rândul ei, fosforilaza b kinaza, există ea însăși sub o formă inactivă. Pentru a fi activată, proteinkinaza, denumită și fosforilaza b kinaz-kinază, catalizează fosforilarea formei b, pentru a o transforma în forma a. În această reacție, ATP-ul este donatorul de fosfat; activitatea kinazei fiind dependentă de AMP-ul ciclic; adrenalina și glucagonul influențând activitatea adenilat ciclazei răspunzătoare de sinteza AMP ciclic. Spre deosebire de ficat, în mușchi, numai adrenalina influențează activitatea adenilat ciclazei.



Proteinkinaza, este puțin specifică, activînd lipaza din țesutul adipos și fosforilînd caseina și protamina. La rîndul lor fosforilazele sînt inhibate în activitatea lor de către fluorizină, dar nu de acidul moniodacetic sau fluorura de sodiu.

Esterul glucozo-1-P este în echilibru cu glicogenul, dar el nu este substratul cel mai reactiv pentru enzimele catabolismului glucidic. Trebuie mai întîi să fie transformat în glucozo-6-P. Transferul radicalului fosforil de la carbonul 1 la C_6 se face sub acțiunea mutazei (glucopiranozo-1,6-fosfomutaza), care necesită prezența cisteinei și a ionilor de Mg^{++} , glucozo-1,6-difosfatul jucînd rol coenzimatic. Glucozo-6-P reprezintă substratul reactiv, el seputînd părăsi sub această formă celula, fiind supus procesului catabolic. Glucozo-6-P se poate forma direct din glucoză sub acțiunea hexokinazei, activată de insulină și ionii de Mg și în prezența ATP ca donator de radical fosforil.

Ficatul, prin funcția sa specifică, sub acțiunea unei glucozo-6-fosfataze, transformă glucozo-6-P în glucoză cu eliberare de fosfat anorganic, participînd la reglarea glicemiei.

Glicoliza

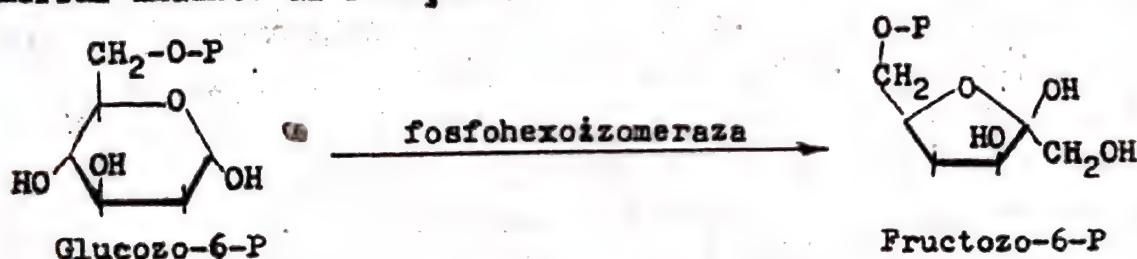
Glicoliza, reprezintă ansamblul reacțiilor enzimatice care asigură degradarea glucozo-6-P pînă la acid piruvic sau pînă la acid lactic, fie prin intermediul fructozo-fosfaților (calea directă a lui Embden-Meyerhoff fie prin intermediul pentozo-fosfaților (calea colaterală a lui Warburg, Dickens, Lipmann). Întreg procesul glico-

litic, se comportă ca un tot unitar funcțional, necesitând participarea a două coenzime nucleotidice (NAD și NADP) și a unui donator de energie și radical fosforil (ATP).

Calea directă a lui Embden-Meyerhoff

Această cale cunoscută și sub denumirea de „calea anaerobă” cuprinde succesiunea de etape care transformă fragmentul C_6 (glucozo-6-P) până la fragmentul C_3 (triozo-fosfați), etape caracterizate printr-un bilanț negativ din punct de vedere energetic și etapele de metabolizare a fragmentului C_3 , care duc la sinteza de ATP, realizând în final un bilanț energetic pozitiv. Calea glicolitică cuprinde următoarele etape:

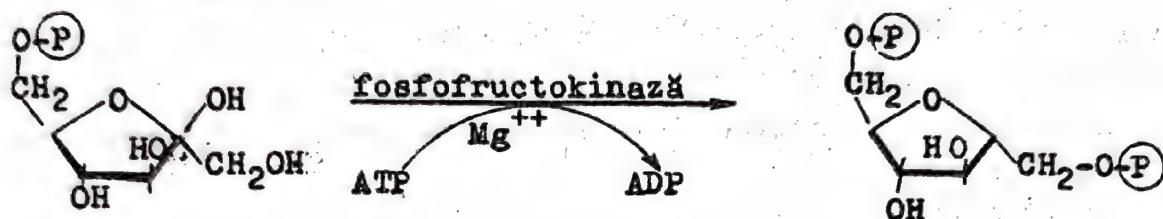
1 - Reacția de izomerizare a glucozo-6-P. În prezența fosfohexoizomerazei, ciclul piranic al esterului glucozo-6-fosforic se echilibrează cu un ciclu furanic, prin formarea esterului fructozo-6-fosforic. Echilibrul reacției este în favoarea glucozo-6-P (70 %) dar substratul cel mai reactiv fiind fructozo-6-P (30 %) se asigură mersul înainte al reacției.



2 - Reacția de formare a fructozo-1,6-difosfatului. Această reacție necesită prezența unei fosfohexokinaze (fosfofructokinaza) dependentă de ATP ca donator de radical fosforil, care realizează o a doua fosforilare la nivelul funcției alcoolice primare apărute prin izomerizarea formei glucopiranică în forma fructofuranică. Puntea oxidică dintre carbonul 2 - 5 a fructozo-6-P este stabilizată prin această nouă esterificare. Acest ester este simetric în raport cu un plan ce trece între C_3 și C_4 , ceea ce explică evoluția sa ulterioară. Prin pierderea radicalului fosforil, molecula de ATP se transformă în ADP.

Această treaptă metabolică, reclamă prezența ionului de Mg ca activator enzimatic. De asemenea enzima este activată prin produsul de reacție (feedback-stimulare), AMP și 3'-5'-AMP și inhibată de

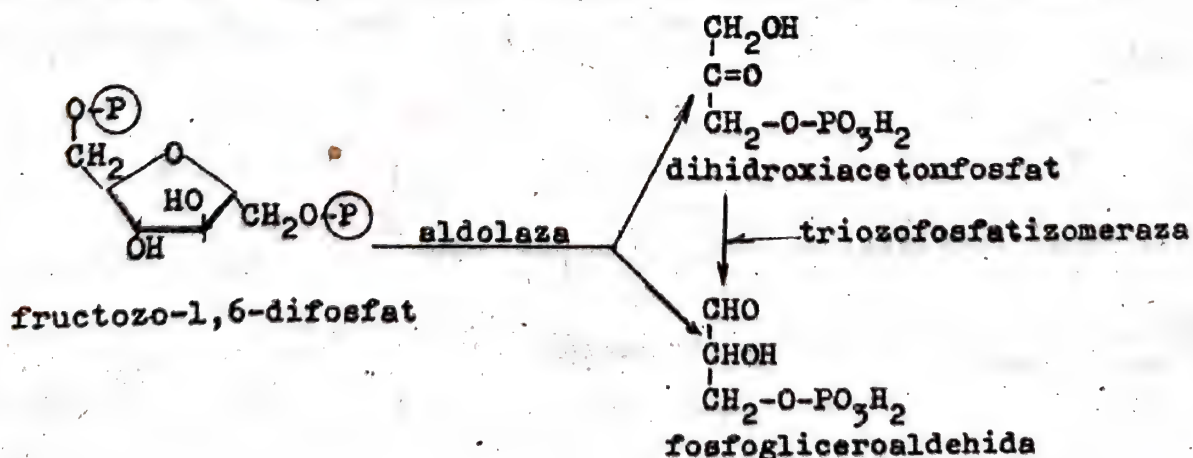
ATP-ul în exces, ca și de excesul de citrat format în ciclul Krebs. Este enzima cea mai puțin activă din calea glicolitică, limitând mersul reacției. Esterul fructozo-1,6-difosfat reprezintă ultimul compus cu 6 atomi de carbon.



Fructozo-6-P

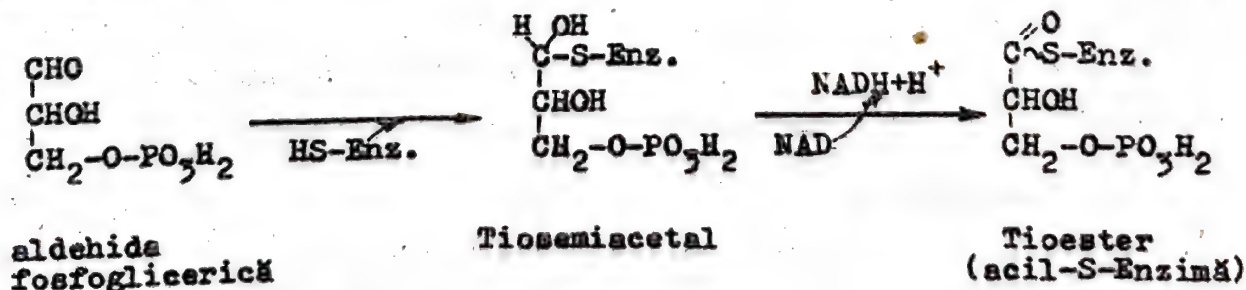
Fructozo-1,6-difosfat

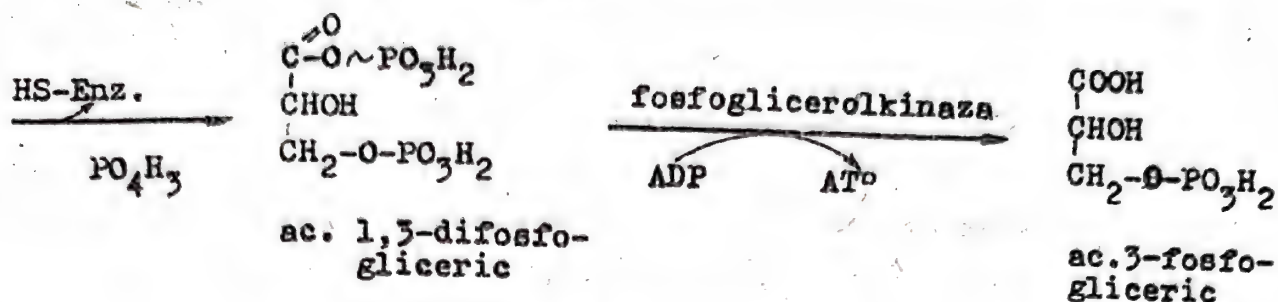
3 - Reacția de scindare a fructozo-1,6-difosfatului. Aldolaza, enzimă care constituie 10 % din proteinele solubile ale mușchiului, scindează fructozo-1,6-difosfatul în doi izomeri fosforilați: fosfogliceraldehida și dihidroxiaceton-P. Echilibrul reacției este în favoarea sintezei de fructozo-1,6-difosfat, dar se realizează când 11 % din hexozodifosfați sînt transformați în triozofosfați. Cele două trioze se găsesc ele înșile în echilibru, într-un raport de aproape 96,5 % pentru dihidroxiaceton-P față de 3,5 % fosfogliceroaldehidă. Aceasta din urmă reprezintă forma reactivă, datorită căreia echilibrul este rupt, iar dihidroxiaceton-P este transformat în acest compus reactiv prin acțiunea triozofosfatizomerazei.



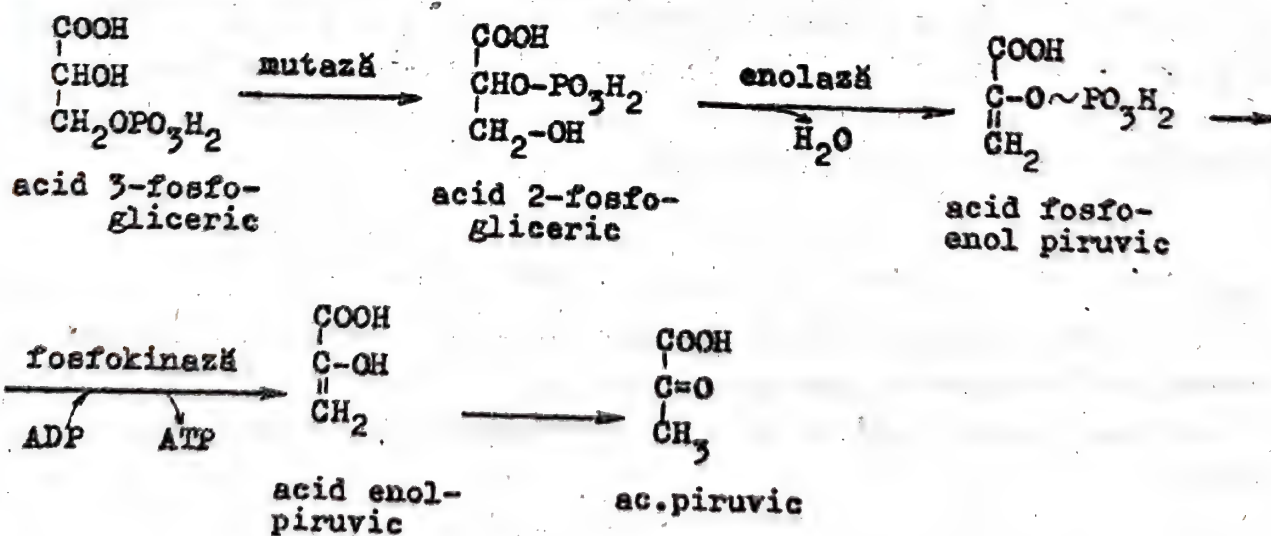
4 - Reacția de fosforilare oxidativă a fosfogliceraldehidei duce, în final, la acid 3-fosfogliceric. Procesul este legat de un nou tip de fosforilare, aldehida fiind transformată intermediar în acid 1,3-difosfogliceric. Din punct de vedere energetic, această reacție este stadiul cel mai important al glicolizei. Reacția simplă fiind intens exergonică, ar pune în libertate sub formă de căldură 16 kcal, dar în această situație 7 kcal din total se depozitează sub formă de energie chimică, generând o moleculă de ATP. Este o reacție de dehidrogenare a aldehidei fosfoglicerice cuplată cu reducerea NAD și sinteza de ATP.

Intr-o primă etapă, fosfogliceraldehid dehidrogenaza, enzima a cărei activitate reclamă prezența NAD și a cărei centru activ comportă o funcție -SH, intră în reacție cu substratul, formând un compus intermediar, tiosemiacetal, cu o legătură săracă în energie. În etapa următoare compusul intermediar este dehidrogenat în prezența NAD cu formare de $\text{NADH} + \text{H}^+$, rezultând un tioester cu o legătură macroergică. În prezența fosfatului anorganic, are loc un proces de fosforilare, cu eliberarea enzimei, formându-se acid 1,3-difosfogliceric cu o legătură acilfosfat bogată în energie, care încheie reacția de dehidrogenare a gliceraldehidei. Acidul 1,3-difosfogliceric, în prezența glicerolkinazei, cedează radicalul fosforil, cu legătura macroergică, ADP-ului formând ATP și o moleculă de acid 3-fosfogliceric, fiind prima sinteză în catena glicolitică. Cu această etapă, bilanțul energetic al glicolizei se echilibrează sau devine chiar pozitiv, după cum degradarea a avut ca punct de plecare glucoza sau glicogenul.



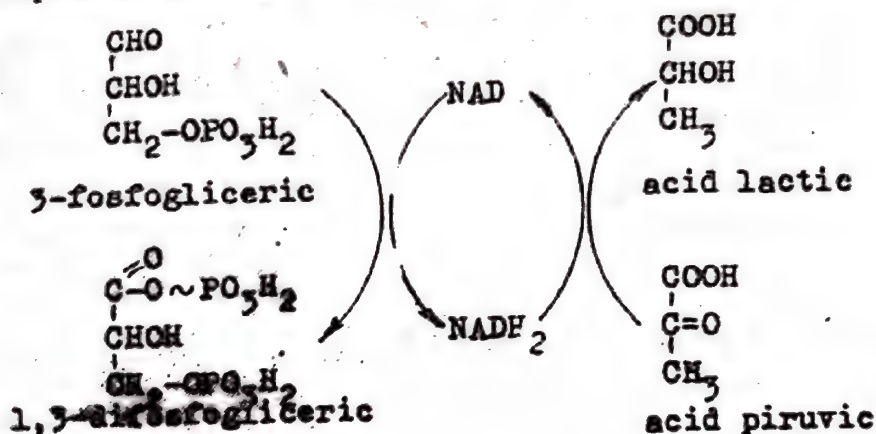


5 - Reacția de formare a acidului piruvic. Acidul 3-fosfoglicerice, duce la formarea acidului piruvic, printr-o succesiune de etape, fiecare din ele fiind sub influența unor enzime specifice. Astfel, sub acțiunea unei mutaze, radicalul fosforil este transferat de la C₃ la C₂ a acidului 3-fosfoglicerice, ducând la formarea acidului 2-fosfoglicerice. Echilibrul reacției se stabilește când 15 % din acidul 3-fosfoglicerice este transformat în acid 2-fosfoglicerice. Acesta sub influența enolazei, pierde o moleculă de apă, ceea ce are ca efect transformarea legăturii ester într-o legătură macroergică, cu formarea acidului 2-fosfoenolpiruvic, compus bogat în energie. Această energie va fi transferată împreună cu radicalul fosforil, sintetizându-se o nouă moleculă ATP din ADP în prezența piruvatkinazei și ducând la formarea de acid enolpiruvic, care spontan se transformă în acid piruvic.



6 - Reacția de reducere a acidului piruvic. Acidul piruvic format va fi redus în acid lactic, în prezența lacticodehidrogenazei

și a NADH sintetizat în reacția de fosforilare oxidativă. Această reacție cuplată, primește denumirea de reacție de oxidoreducere.



Bilanțul energetic al glicolizei.

Acesta poate fi calculat pe baza cantității de ATP consumat și format în catena de degradare a glucozei sau glicogenului. Astfel, pentru a se ajunge la stadiul de fructozo-1,6-difosfat sînt necesare două molecule de ATP cînd se pleacă de la glucoză și o singură moleculă ATP cînd substratul reactiv este glicogenul. Este știut că transformarea glucozei în glucozo-6-P necesită o moleculă de ATP, iar transformarea fructozei-6-P în fructozo-1,6-difosfat reclamă o nouă moleculă de ATP. Pentru transformarea acestui ester în acid piruvic are loc formarea a patru molecule de ATP în timpul metabolizării triozelor (fiecare moleculă de fructoză dă două molecule de trioze) în etapa de transformare a acidului 1,3-difosfoglicerice în acid 3-fosfoglicerice și în reacția de formare a acidului piruvic din acid fosfoenolpiruvic. Bilanțul energetic este deci:

glucoză	→	ac. piruvic	4 ATP - 2 ATP	= 2 ATP
glicogen	→	ac. piruvic	4 ATP - 1 ATP	= 3 ATP

Stiînd că fiecare legătură macroergică corespunde la 7.500 cal. rezultă că randamentul energetic este de 15.000 - 22.000 cal., energie necesară proceselor ce au loc în organism în condiții de anaerobioză.

Metabolismul acidului piruvic

Acidul piruvic, prin căile metabolice multiple pe care le poate urma, ocupă alături de glucozo-6-P o poziție cheie în metabolismul glucidic. În afară de transformarea lui în acid lactic prin reacția de oxidoreducere, acidul piruvic mai poate urma două căi metabolice: decarboxilarea oxidativă cu formarea de acetyl-CoA și fixare de CO_2 cu formare de acid oxalacetic, termeni cu care se realizează degradarea aerobă a glucidelor.

Decarboxilarea oxidativă

Decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic reprezintă reacția la care prin participarea unui sistem multienzimatic a patru coenzime (tiamin-pirofosfatul, notat TPP, acid lipoic, HS.CoA, NAD) și a ionilor de Mg^{++} drept efector, se formează „fragmentul C_2 activ”, acidul acetic activat sau acetyl-CoA.

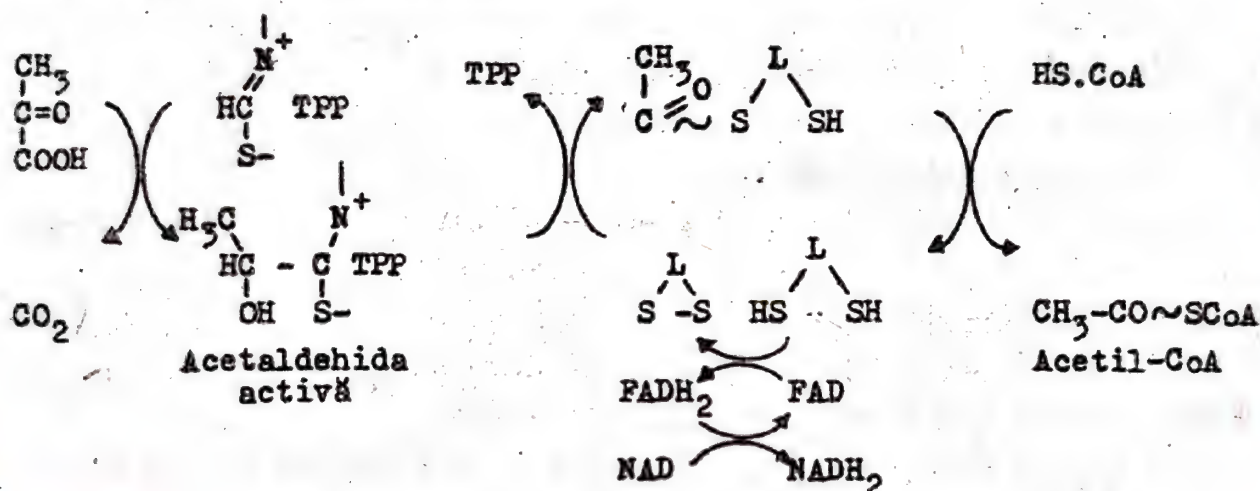
În prima etapă, acidul piruvic prin decarboxilare în prezența TPP și Mg formează un complex, acetaldehida activă sau acetaldehidă-TPP, care ulterior este oxidată în radical acetyl în prezența acidului lipoic cu regenerarea de TPP. Acidul lipoic este redus în urma acestei reacții, din forma sa disulfurată, cu formare de acid acetyl dihidrolipoic, care posedă o legătură bogată în energie. Această etapă constă deci într-un proces de oxidoreducere, în care acetaldehida se oxidează iar acidul lipoic se reduce.

Etapa următoare constă în transferul radicalului acetyl pe HS.CoA cu formare de acetyl-CoA, acidul lipoic fiind eliberat sub formă redusă. Asistăm la un proces de transfer a unui radical de la o funcție tiol la alta fără pierderea energiei sale de legătură. Acetyl-CoA formată este capabilă de a se condensa cu acidul oxalacetic pentru a fi transformată până la CO_2 și H_2O , sau poate urma o altă cale metabolică. Acidul dihidrolipoic, se reoxidează în prezența FAD cu formare de acid lipoic și FADH_2 . Hidrogenii FADH_2 sunt apoi cedați NAD-ului.

Enzimele, care lucrează secvențial într-un complex multienzimatic, (în cazul acidului piruvic) care este denumit piruvat-dehidrogenază, sunt următoarele: piruvatdehidrogenaza propriu zisă, de-

pendentă de TPP, dăhidrolipoiltransacetilaza, dependentă de acidul lipoic și HS.CoA și dăhidrolipoildehidrogenaza.

Datorită faptului că în procesul decarboxilării participă numai funcția carboxilică și cetonică a substratului, ansamblul reacțiilor va putea fi întâlnit și la decarboxilarea oxidativă a altor cetoacizi (ac. α -cetoglutaric în ciclul Krebs).



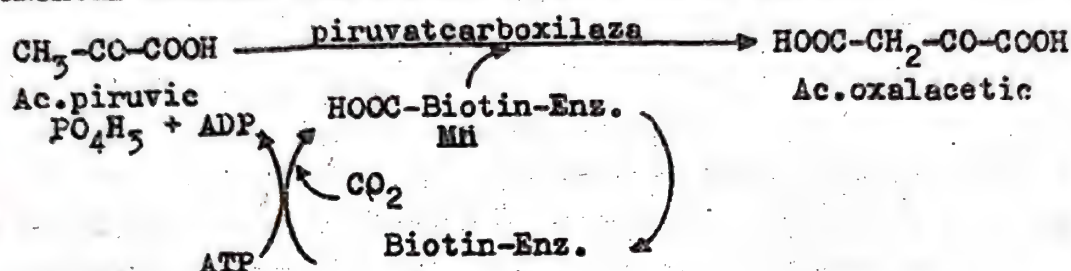
Decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic este nefuncțională în stările de hipovitaminoză B_1 produse experimental. Acidul piruvic acumulându-se imprimă țesuturilor (cerebral sau cardiac) o stare toxică, însoțită de simptome specifice care dispar prin administrarea de vitamină B_1 . Concentrația plasmatică a acidului piruvic este de 1 mg % față de câteva sute de grame cât se metabolizează în fiecare zi de către un adult. Acest contrast se datorește faptului că organismul posedă un echipament enzimatic considerabil, prezent în toate mitocondriile celulare, ceea ce face ca acumularea de acid piruvic să fie practic imposibilă.

Carboxilarea acidului piruvic

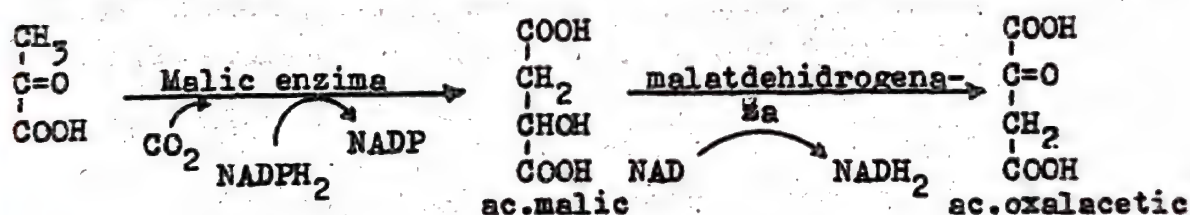
Fixarea CO_2 pe acid piruvic duce la formarea de acid oxalacetic, care se poate realiza printr-o carboxilare directă sau printr-o carboxilare reductivă. Carbonul din CO_2 va fi regăsit în carboxilul adiacent la CH_2



Carboxilarea directă, necesită mai întâi o activare a CO_2 în prezența piruvatcarboxilazei, a cărei centru activ este biotina și care necesită prezența ATP ca donator de energie. Sistemul enzimatic este prezent în mitocondrii și conține ca efector ionul de Mn^{++} elementul necesar transferului radicalului carboxil.



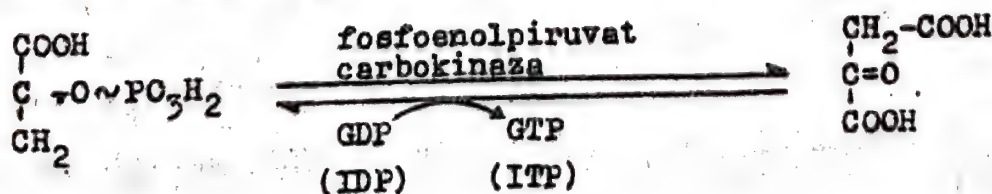
Carboxilarea reductivă, presupune fixarea CO_2 pe acid piruvic prin cuplajul a două reacții, de carboxilare și dehidrogenare în prezența enzimelor malice și a coenzimelor NADPH_2 și NAD .



Echilibrul reacției catalizate de enzima malică, care este localizată extramitocondrial, decurge în favoarea decarboxilării acidului malic, contribuind astfel la biosinteza de NADPH_2 necesar proceselor de biosinteză reductivă.

Carboxilarea acidului fosfoenolpiruvic

Acidul fosfoenolpiruvic, în prezența fosfoenolpiruvatcarboxikinazei duce la formarea acidului oxalacetic în prezența unui nucleotid: inozin-difosfat (IDP), guanozin-difosfat (GDP) sau ADP. Echilibrul reacției este în favoarea decarboxilării acidului oxalacetic stimulată fiind de hormoni glucocorticoizi.



Ciclul acizilor tricarboxilici (Krebs)

Ciclul acizilor tricarboxilici a fost postulat de Krebs în 1937 sub numele de „ciclul acidului citric”.

Glucidele, lipidele și protidele, suferă în celulă un proces catabolic ajungând la compusul cu doi atomi de carbon - radicalul acetil. Acest radical este atașat la HS.CoA. Legătura dintre acetil și coenzimă este bogată în energie permițând astfel radicalului acetil de a se transporta ușor pe o altă moleculă. Radicalul acetil este oxidat în celulele vii pe calea ciclului Krebs care constituie cea mai mare parte a reacțiilor de oxidare celulară. Ciclul tricarboxilic, esențial aerob, poate fi confundat cu respirația celulară.

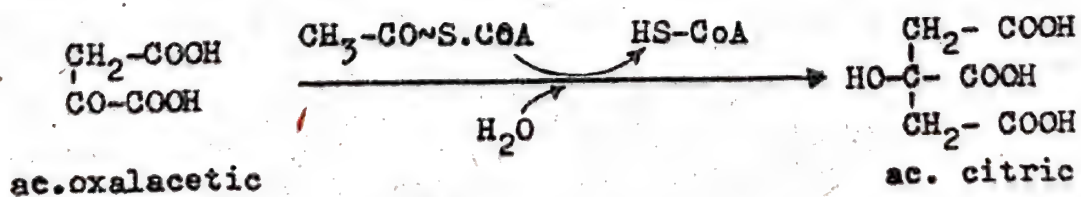
Enzimele care catalizează reacțiile ciclului sunt localizate, în marea lor majoritate, în fracțiunea mitocondrială a celulei, cel mai adesea în matrice.

Acetil-CoA se combină apoi cu oxalacetatul formând acidul citric, aceasta fiind de fapt prima reacție din ciclu. Ulterior, citratul dă o serie de reacții în care se eliberează CO_2 și NADH_2 și care în final regenerează oxalacetatul.

Reacțiile ciclului Krebs sunt următoarele:

1. Condensarea acetil-CoA cu oxalacetatul. Gruparea cetonică a oxalacetatului reacționează printr-o condensare aldolică cu acetil-CoA; gruparea activatoare este îndepărtată în cursul acestei reacții, produsul condensării fiind acidul citric. Are loc formarea unei noi legături C-C între carbonul metilic al acetil-CoA și carbonul carbonilic al oxalacetatului.

Enzima de condensare este citrat sintetaza, sau acetil-CoA-oxalacetat-transacetilaza, care are un rol reglator în metabolismul acetil-CoA.

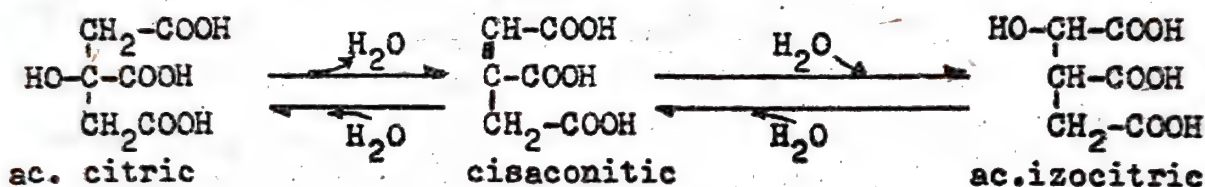


Citrat sintetaza este inhibată de ATP și NADH . Reacția este

ireversibilă. Pentru scindarea acidului citric în cei doi compuși din care provine este necesară intervenția unei enzime specifice din membrana mitocondrială numită citratliază.

2. Transformarea acidului citric în acid izocitric.

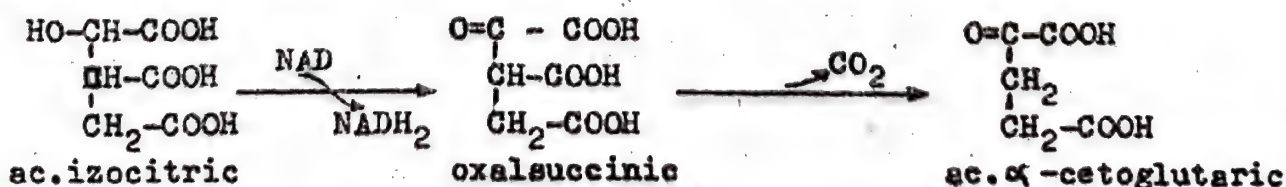
Acidul citric se dehidratează în acid cisaconitic, după care se rehidratează, dând acid izocitric, reacția fiind catalizată de aconitază. Această enzimă catalizează echilibrul reciproc între ac. citric (91 %), cis-aconitic (3 %) și izocitric (6 %); este prezentă în toate țesuturile. Izocitratul, deși în proporție mică, este rapid oxidat mai departe în ciclu, echilibrul deplasându-se astfel spre formare de izocitrat.



3. Oxidarea izocitratului la acid α -cetoglutaric-

Izocitratdehidrogenaza, din mitocondrii, catalizează reacția de dehidrogenare a acidului izocitric. Indepărtarea celor doi H se datorește prezenței grupării hidroxilice secundare, care poate fi ușor oxidată într-o grupare cetonică. În același timp are loc și decarboxilarea în poziția beta față de gruparea cetonică, cu formarea unui fragment cu 5 atomi de carbon, acidul α -cetoglutaric

Există două izocitratdehidrogenaze: una dependentă de NAD și se găsește numai în mitocondrii, fiind activată de ADP și a doua enzimă, dependentă de NADP, se găsește atât intra- cât și extramitocondrial furnizând H proceselor de biosinteză din organism. Ambele enzime, au nevoie, pentru a fi active, de prezența ionilor de Mg sau Mn.

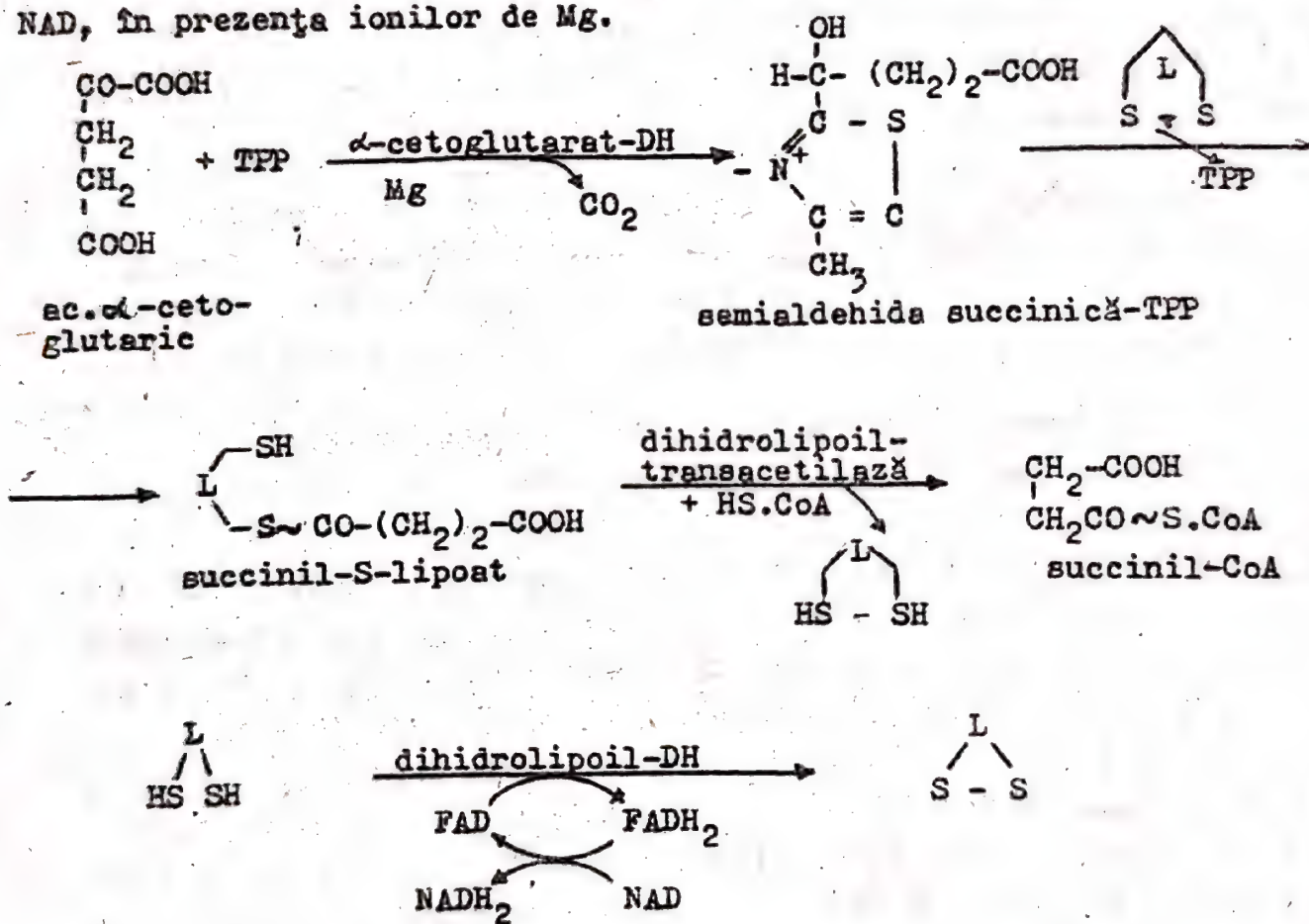


Reacția nu este în întregime ireversibilă. Carboxilarea asoci-

ată pentru reducerea acidului α -cetoglutamic în acid izocitric este posibilă cu participarea NADP.

4. Decarboxilarea acidului α -cetoglutamic.

Decarboxilarea oxidativă a acidului α -cetoglutamic conduce la o moleculă cu 4 atomi de C, succinil-CoA. Sistemul enzimatic răspunzător de acest mecanism este complex, asemănător celui de la decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic, și anume α -cetoglutarat dehidrogenază și coenzimele: TPP, acid lipoic, HS-CoA, FAD și NAD, în prezența ionilor de Mg.



Acidul α -cetoglutamic este decarboxilat în semialdehida succinică, complex care este oxidat mai departe datorită acidului lipoic redus formând succinil-S-lipoatul și regenerarea TPP. Compusul astfel format posedă o legătură macroergică. Urmează apoi reacția dihidrolipoiltransacetilazei în prezența HS-CoA, cu formarea succinil-CoA și a acidului lipoic redus. Pentru regenerarea acidului lipoic, sub acțiunea dihidrolipoil-DH, intervine FAD care preia

hidrogenii de la acidul dihidrolipoic, reoxidându-l cu formarea de FADH_2 care va ceda la rândul său H_2 coenzimei NAD. Această reacție de transport de H se efectuează la un potențial constant; NADH_2 format fiind oxidat prin catena principală de oxidare care conduce la formare de H_2O și la recuperarea energiei sub forma a trei legături macroergice de ATP.

5. Trecerea succinil-CoA în acid succinic.

Enzima succinil-CoA sintetaza sau succinil tiokinaza, catalizează, în țesutul mamiferelor, reacția de transfer a energiei din legătura macroergică a succinil-CoA pe un acceptor specific, GDP



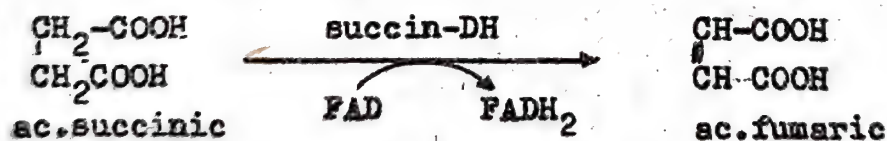
Are loc apoi sinteza unei molecule de ATP prin intermediul nucleozidfosfokinazei:



Acest tip de reacție cu formarea ATP în afara lanțului respirator se numește fosforilare la nivelul substratului.

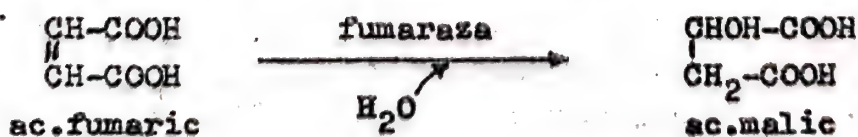
6. Dehidrogenarea acidului succinic la acid fumaric.

Metabolizarea, mai departe, a succinatului are loc prin dehidrogenarea de către succindehidrogenază, enzimă dependentă de FAD. Este singura reacție din ciclu care transferă H direct la o enzimă flavinică.



7. Hidratarea acidului fumaric în acid malic.

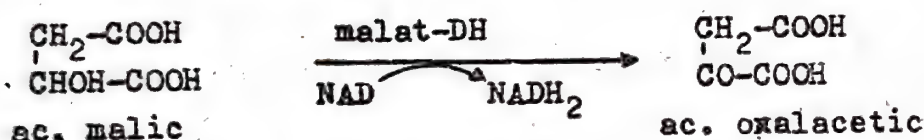
Fumaraza, enzimă asemănătoare aconitazei, catalizează hidratarea reversibilă a acidului fumaric în acid malic.



Fumaraza, acționând stereospecific, catalizează aditia H și OH în poziția trans la dubla legătură rezultând stereoisomerul L al ac.malic

8. Dehidrogenarea acidului malic în acid oxalacetic

Funcția de alcool a acidului malic este oxidată la funcție cetonică de către malat-dehidrogenază, dependentă de NAD. Malat-DH se găsește sub două forme: citoplasmatică și mitocondrială, ceea ce face posibilă reoxidarea NADH extramitocondrial în lanțul respirator. Compusul format în reacție este acidul oxalacetic, care va închide ciclul, fiind capabil să se condenseze cu o nouă moleculă de acetyl-CoA. Echilibrul reacției este în sensul dehidrogenării malatului deoarece concentrația oxalacetatului, în mod fiziologic, este mai mică. Activitatea enzimei este inhibată de concentrații crescute de oxalacetat.



Utilizarea de substanțe marcate cu ^{14}C a confirmat, atât in vivo cât și in vitro, intervenția și rolul predominant al ciclului pentru degradarea oxidativă a fragmentului cu 2C.

Pe de altă parte, cercetările au demonstrat că ciclul citric este prezent în toate țesuturile dotate cu activitate respiratorie, la toate animalele, de la protozoare până la mamifere.

Toate etapele ciclului au fost individualizate în mitocondrii, unde se localizează în egală măsură, catena de oxidoreducere fosforilantă.

Bilanțul energetic al ciclului Krebs.

Prin parcurgerea reacțiilor din ciclu, din fiecare rest de $\text{CH}_3\text{-CO-SCoA}$ se eliberează 2 CO_2 și 8H preluați de lanțul respirator.

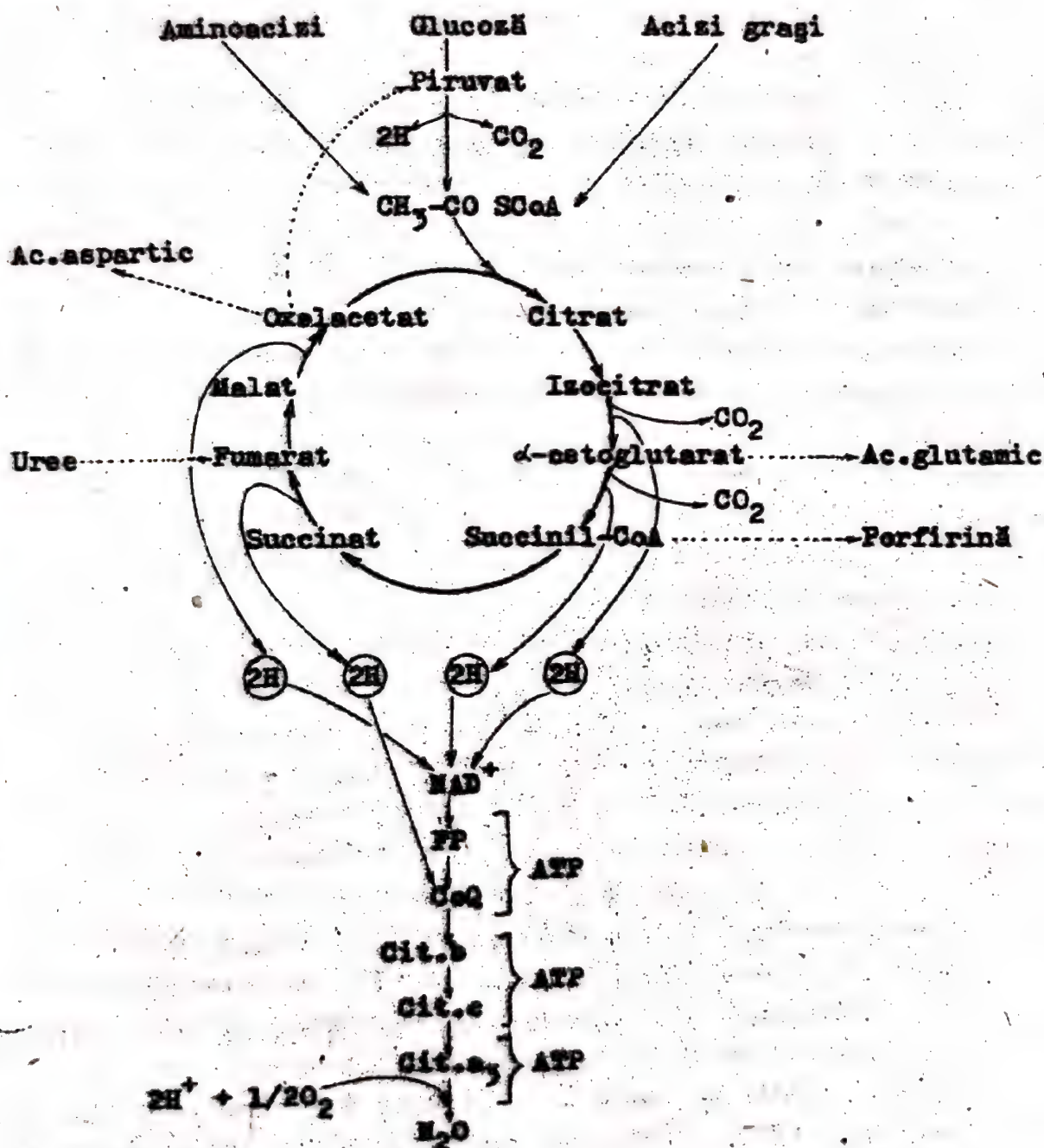
Din reacțiile de oxidoreducere, etapele generatoare de energie sînt:

- izocitric-DH (NAD dependentă)	2 H	3 ATP
- α -cetoglutarat-DH (NAD ")	2 H	3 ATP
- succintiokinaza + GDP (oxidare la substrat)		1 ATP
- succin-DH (FAD dependentă)	2 H	2 ATP
- malat-DH (NAD dependentă)	2 H	3 ATP

Total 12 ATP

Acești echivalenți sînt transportați (cei 8 H) prin lanțul respirator la oxigen cu generarea unei cantități de energie.

Dacă ținem cont și de cei doi echivalenți de H (perechea deH) eliberați la trecerea acidului piruvic în acetil-CoA, bilanțul general va fi de 15 molecule de ATP.



Ciclul Krebs și legătura cu alți metabolisme.

Inhibitorii ciclului Krebs.

Este cunoscută inhibiția competitivă cu malonat a dehidrogenării succinatului. Krebs a demonstrat că malonatul în concentrație de 0,01 M determină o inhibiție în proporție de 90 % a oxidării țesutului muscular cu acumulare de succinat.

Activitatea inhibitorie a fluorocitratului, determină o acumulare de citrat în toate țesuturile. Inhibiția este datorită acidului fluorotricarboxilic format, pornind de la fluoracetat; are acțiune specifică inhibitorie asupra aconitazei. În mușchii scheletici, inhibiția oxidării piruvatului după administrarea de fluoracetat este de 80 %. Aconitaza este inhibată competitiv prin transaconitat și prin oxalo-malat. În același timp oxalacetatul acționează în mod egal asupra altor etape ale ciclului Krebs, mai ales asupra dehidrogenării izocitratului.

Oxidarea alfa-cetoglutaratului este inhibată specific de către parapiruvat, analog structural al α -cetoglutaratului, și de prezența metalelor grele.

Succin dehidrogenaza este inhibată de reactivii grupului tiol, ca orto-phenantrolină, pirofosfat și chinone. Numeroși acizi di- și tricarboxilici inhibă competitiv fumaraza, malat dehidrogenaza.

Reglarea metabolică a ciclului.

Această reglare poate avea loc la nivelul dehidrogenării izocitratului, ea fiind în raport cu existența celor două dehidrogenaze ce diferă prin natura coenzimelor NAD și NADP. Datorită acestor două izoenzyme, transferul poate să se facă spre NAD sau NADP și aceasta în funcție de raportul ATP/ADP din mitocondrii. O diminuare a raportului ATP/ADP, favorizează oxidarea izocitratului prin enzima NAD dependentă și în consecință desfășurarea ciclului. În acest caz ADP-ul acționează și ca activator enzimatic asupra dehidrogenării izocitratului. O creștere a raportului ATP/ADP favorizează dehidrogenarea izocitratului prin enzima NADP dependentă și furnizează astfel NADPH_2 pentru reacțiile de sinteză.

O altă modalitate de reglare la nivelul ciclului este legată de inhibiția competitivă a oxidării succinatului de către oxalacetat. Această inhibiție poate fi suprimată prin adăugarea de glutamat care va determina transformarea oxalacetatului în aspartat prin transa-

minare. Oxalacetatul inhibă de asemenea oxidarea malatului prin malat dehidrogenază.

Inhibiția oxidării succinatului prin oxalacetat a făcut să i se atribuie acestui metabolit un rol esențial în reglarea ciclului. Gradul de inhibiție depinde considerabil de starea funcțională a mitocondriilor. Concentrații mici de oxalacetat sînt suficiente pentru a inhiba considerabil oxidarea succinatului de către mitocondriile hepatice, cînd este decuplată fosforilarea oxidativă. Concentrații mari de oxalacetat stimulează oxidarea, cînd mitocondriile sînt studiate în faza de control respirator.

Un factor important al reglării ciclului Krebs este deci raportul ATP/ADP din mitocondrii.

O reglare metabolică poate fi datorată inhibiției unei enzime prin producții reacției pe care o catalizează. Astfel glutarat dehidrogenaza este inhibată de NADH_2 și de către succinil-CoA. Activitatea enzimatică poate depinde în același timp de gradul de reducere a NAD intramitocondrial și de gradul de fosforilare a nucleotizilor adenilici.

Decarboxilarea oxidativă a piruvatului este, de asemenea inhibată de acetil-CoA, de acizii grași care pot crește concentrația de acetil-CoA.

Acumularea intracelulară a citratului poate inhiba fosfofructokinaza, traducînd astfel un control al glicolizei prin activitatea ciclului Krebs.

Numerosi hormoni și vitamine pot exercita un rol de reglare asupra reacțiilor ciclului. Astfel, 17-beta-oestradiolul activează izocitric dehidrogenaza, care este dimpotrivă inhibată competitiv de izomerul 17-alfa.

Vitamina D inhibă transformarea citratului în -cetoglutarat în rinichi, dar nu în ficat. Ansamblul acestor mecanisme de reglare permite evitarea acumulării intracelulare a metabolizilor, Acetil-CoA și intermediarii ciclului.

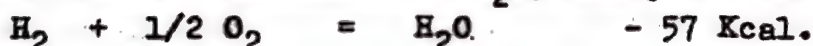
Fosforilarea oxidativă și lanțul respirator.

Substanțele nutritive sînt supuse în celula vie unor transformări metabolice prin reacții enzimatiche de sinteză sau degradare. Aceste două procese sînt strîns legate între ele din punct de vedere energetic, deoarece calea de degradare furnizează energia necesară biosintezei.

Formarea de energie se produce sub forma moleculelor de ATP, din energia liberă produsă prin degradarea substanțelor organice, iar energia necesară biosintezei se obține prin hidroliza legăturilor macroergice din adenozintrifosfat.

Cedarea energiei din molecula ATP se face prin transferarea restului de fosfat unei molecule de acceptor specific.

Diversele molecule organice sînt metabolizate pe o cale comună pînă la CO_2 în ciclul Krebs, iar eliberarea de energie se face în reacția de oxidare a H cu oxigenul adus prin respirație de către hemoglobină, cu formarea moleculei de H_2O , reacția fiind exergonică.



Fosforilarea oxidativă reprezintă transportul electronilor de la diferiți intermediari metabolici pînă la O_2 și captarea energiei eliberate în acest proces, sub forma legăturilor bogate în energie din molecula ATP.

Fosforilarea în celula vie este redată prin ecuația următoare, care reprezintă de fapt suma a două reacții:



Pentru a avea loc fosforilarea ADP trebuie ca oxidarea substratului să elibereze suficientă energie pentru a permite formarea moleculei de ATP.

Enzimele acestui proces sînt localizate în membrana internă a mitocondriei, au o structură complexă și sînt greu de izolat.

Mitocondria a fost denumită și centrala energetică a celulei

Mitocondria conține o membrană externă, care este netedă, o membrană internă, care formează falduri sau criste, și o matrice internă, bogată în proteine. Cele două membrane diferă în compoziția chimică, permeabilitate, conținut în enzime. Enzimele transpor-



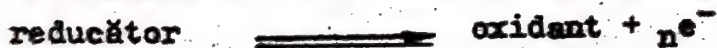
toare de electroni și a fosforilării oxidative sunt localizate în membrana internă a mitocondriei, iar cele ale ciclului Krebs sunt în mare măsură în matrice. Se poate vorbi deci despre o compartimentare a reacțiilor enzimatiche în interiorul mitocondriei, rolul acestuia în transportul de ioni și rolul structurilor membranare în mecanismul de fosforilare.

Perechile de electroni eliberate de pe intermediarii ciclului Krebs, sunt transportați de către enzime transportoare de electroni cu un nivel de energie descrescând, până când aceștia pot reduce oxigenul molecular, care este ultimul acceptor în procesul de respirație. Electronii, sau atomii de H, participanți în reacțiile de oxidoreducere sunt adesea denumiți „echivalenți reducători” sau „electroni echivalenți”.

În aceste reacții de oxidoreducere avem:



În sistemele biologice, tendința de eliberare a electronilor este denumită „potențial reducător standard” (E_0) definit drept forță electromotoare (f.e.m.) în volți dată de 1/2 de celulă în care specia reducătoare și oxidantă sunt prezente în concentrații de 1 M la pH=7, în echilibru cu un electrod care poate să accepte reversibil electronii de la reducător după ecuația:



Ca standard de referință se folosește potențialul standard a electrodului de hidrogen: $H_2 \rightleftharpoons 2H^+ + 2e^-$ (care are valoarea 0,0 v la presiunea H_2 de 1 atmosferă, concentrația H^+ de 1 M și temperatura de 25°C). La pH=7, când concentrația H^+ este $1 \cdot 10^{-7}$ potențialul standard de oxidoreducere are valoarea de -0,42 v.

Sistemele cu potențial standard reducător mai negativ decât cuplul $H_2 \rightleftharpoons 2H^+$ au tendința mai mare de a pierde electronii decât H_2 . Cuplul apă - oxigen cu ecuația: $H_2O \rightleftharpoons 1/2O_2 + H^+ + 2e^-$ are un potențial standard reducător de 0,815 v. deci puternic pozitiv, prin urmare au o tendință foarte mică de a pierde electroni. O_2 are o mare afinitate pentru electroni, mult mai mare decât a unor acceptori ca NAD, flavine sau citocromi.

Enzimele oxidoreducătoare care participă în transportul de protoni și electroni sînt:

- dehidrogenaze piridin nucleotid dependente
- dehidrogenaze flavin " "
- citocromii.

Dehidrogenazele NAD dependente catalizează reacții de tipul:



Hidrogenul metabolitului este mai întîi activat de către dehidrogenaza piridinică, care necesită NAD-ul legat reversibil de diferite proteine. Dehidrogenarea este deci scoaterea unui electron plus un proton.

Dehidrogenazele flavinice pot accepta H de la NADH sau direct de la substrat. Majoritatea acestor enzime conțin ioni metalici: Fe, Na (fier neheminic). Lipsa Fe din structura acestora duce la inactivarea totală a enzimei. Flavin enzimele transferă H sau electronii și altor acceptori decît oxigenul; pot transmite mai departe hidrogenul hemenzimelor, după ce în prealabil l-au dislocat în protoni și electroni. Protonul rămîne în mediu pentru a reacționa cu oxigenul activat de către electronii transmiși prin citocromi.

Etapă citocromilor. Succesiunea citocromilor în catena respiratorie este condiționată de nivelul potențialului lor de oxidoreducere. Citocromii pot fi definiți drept componenți intracelulari cu spectre de absorbție asemănătoare hemocromogenului, care participă la transportul de electroni. Atomul de Fe din hem suferă o oxidoreducere reversibilă: $\text{Fe}^{3+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+}$

Citocromii transferă electronii de la flavoproteine la O_2 . Ultimul citocrom din lanț poate reacționa cu oxigenul. Au fost găsite cel puțin 5 forme diferite de citocromi: b, c, c_1 , a și a_3 .

În timpul oxidărilor mitocondriale, mai aproape de substrat pare să fie totdeauna citocromul b.

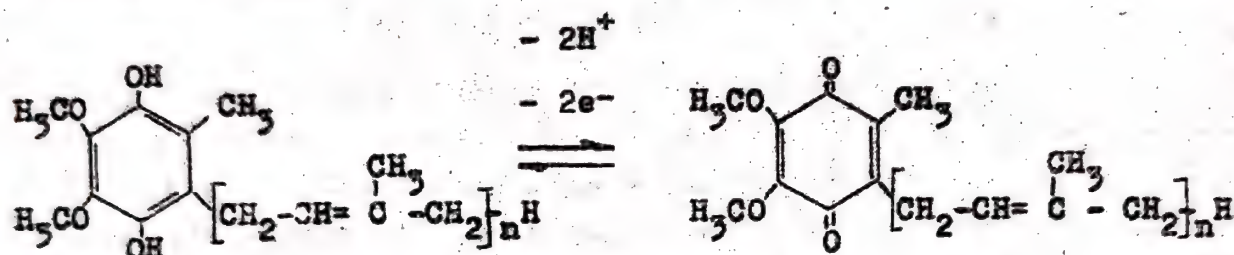
Deosebirea între citocromul C și C_1 constă doar în aceea că porțiunea proteică este diferită.

Keilin și Hartree (1939) ajung la concluzia că citocromul a_3 este o componentă dist. a citocromului a și că a_3 este de fapt enzima respiratorie a lui Warburg sau citocrom oxidaza. În struc-



tura citocrom oxidazei găsim două grupări heminice, legate diferit de proteină și cupru puternic legat de structură.

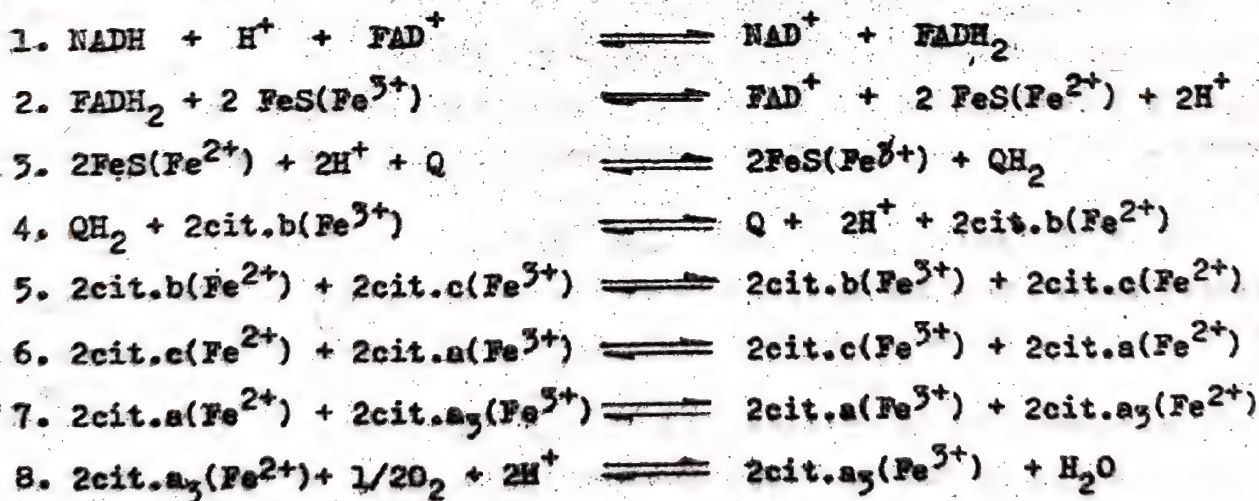
Un alt transportor de electroni este ubichinona sau CoQ, care datorită potențialului redox slab electronegativ, se situează între flavoproteine și citocromul b. În mitocondrie, CoQ este sub formă oxidată de chinonă, în condiții aerobe și în stare redusă de chinol, în condiții anaerobe.



CoQ are structură asemănătoare cu a vitaminei E și K; este un constituenț al lipidelor mitocondriale.

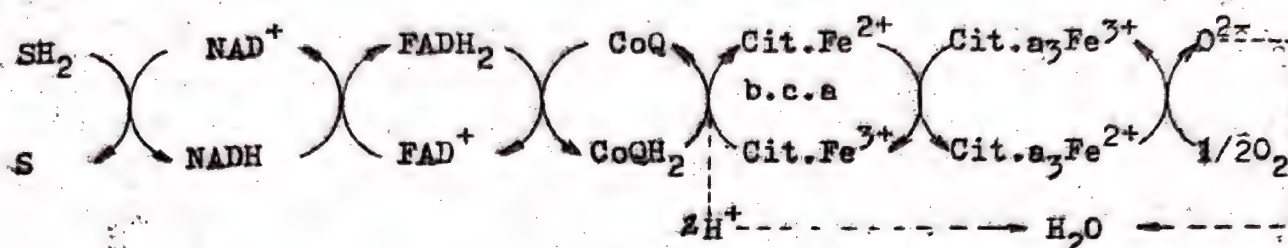
Treptele lanțului respirator.

Reacțiile prin care are loc transferul echivalenților reduși pînă la oxigen sînt:



Principalele etape ale lanțului sînt constituite din: sistemele dehidrogenazice NAD-dependente, situate la capătul cel mai electronegativ, flavoproteinele și citocromii care vor preda electronii oxigenului. Transferul H_2 preluat de la substrat este făcut în

etape succesive sub formă de H^+ cu următoarea secvență:

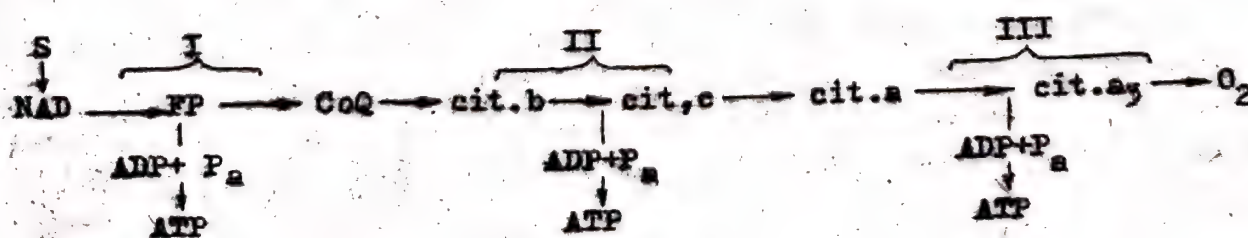


După etapa CoQ se transportă mai departe numai electronii, care trec pe O_2 pentru a-l activa la O_2^- și în felul acesta, prin combinarea cu protonii $2H^+$ formează molecula de apă.

La capătul electronegativ al lanțului, electronii sînt transferați de la substrat pe NAD de către dehidrogenaze, de la β -hidroxiacil-CoA, β -hidroxibutirat, glutamat, malat și izocitrat. Așa cum arată Klingenberg și Kröger (1967), CoQ este punctul de colectare a echivalenților reduși, proveniți de la alte substraturi, care sînt legate de lanț prin intermediul unor dehidrogenaze flavinice. Aceste substraturi sînt: succinatul, α -glicerofosfatul și acil-CoA.

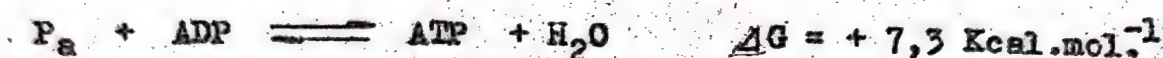
Lehninger a dovedit experimental, în 1964, că pentru a se forma o moleculă de ATP în lanțul respirator, trebuie să existe o diferență de potențial de 0,2 V. sau o diferență de energie liberă de aproximativ 9000 cal. între doi componenți situați la locul de formare a ATP.

Au fost identificate trei locuri în lanț, ca furnizoare de energie pentru fosforilare; locul I, situat între NAD și CoQ, locul II, între citocromul b și c și locul III între citocromul a și oxigen. Sînt necesari componenți de fosfat și ADP pentru o viteză maximă a transportului de electroni în mitocondria intactă. Redăm schematic locurile de formare a ATP în lanț:



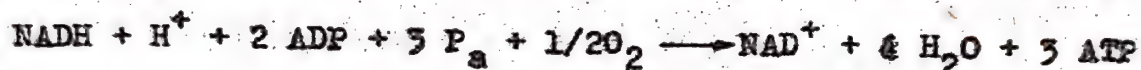
Eficacitatea procesului de fosforilare oxidativă se apreciază prin raportul de fosforilare sau cîtlul de fosforilare (P/O), care reprezintă numărul de molecule ATP formate la oxidarea unui atom de oxigen. Valoarea acestui raport P/O este precizată pentru numeroase substraturi. În general raportul P/O este 3 pentru substraturile care cedează hidrogenii direct coenzimelor piridinice.

Energia formată prin trecerea unei perechi de electroni de pe NADH pînă la O_2 este de aproximativ 53 Kcal și energia consumată la formarea de ATP este de $7,3 \text{ Kcal.mol}^{-1}$

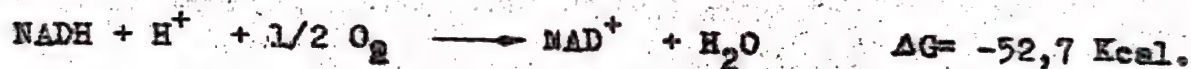


În reacția de oxidoreducere se formează deci energie necesară pentru sintetizarea mai multor molecule de ATP.

Lehninger constată că la oxidarea NADH se formează 3 ATP:



Această reacție este o însumare a unei reacții exergonice cu una endergonică:



Deci aproximativ 42 % din energia formată în lanțul respirator este captată sub formă de ATP.

Mecanismul fosforilării.

Ipotezele privind mecanismul fosforilării sînt următoarele:

- ipoteza cuplării chimice,
- " " electrochimice sau chemiosmotice
- " " conformaționale,
- " protonilor localizați.

1. Ipoteza cuplării chimice (Slater 1966) a transportului de electroni cu fosforilarea presupune formarea unei legături covalente macroergică, deci bogată în energie, care asigură transferul între cele două procese.

2. Ipoteza cuplării chemiosmotice. O serie de autori, printre care, Klingenberg 1975, consideră transferul electronilor în lanțul respirator datorat mișcării ionilor prin membrana mitocondrială.



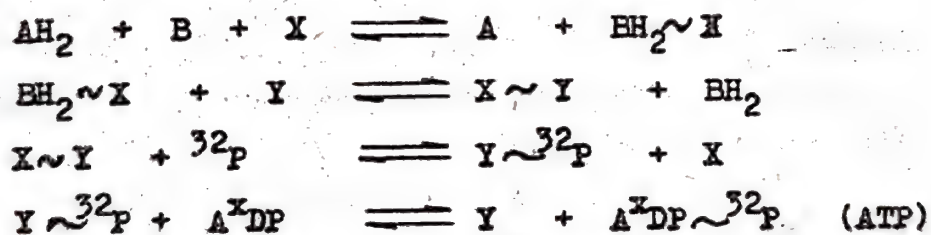
Membrana conține transportori ce cuplează difuzia ionilor de H^+ cu a cationilor Na^+ , K^+ , Ca^{++} , sau a OH^- cu cea a anionilor. Se poate astfel cupla activitatea lanțului respirator cu sinteza de ATP pe calea unui gradient electrochimic de protoni, deci o cuplare fizică.

3. Ipoteza cuplării conformaționale. Investigațiile lui Boyer (1973), și Green (1974) presupun că producerea energiei, prin transportul electronilor, este conservată sub forma unei schimbări conformaționale a proteinei purtătoare, sau a moleculei factorului de cuplare (F_1 .ATP-ase)

4. Ipoteza protonilor localizați postulează ca rezultat al oxidoreducerii lanțului respirator, eliberarea de protoni care rămân fixați într-un anumit sector al membranei. Protonii astfel localizați furnizează forța motrice pentru sinteza de ATP.

Sintetizînd datele din literatură cu privire la procesul de fosforilare, Loewy și Siekevitz dau altă schemă pentru cuplarea transportului electronic cu fosforilarea, presupunînd existența unui compus intermediar cu energie înaltă $X \sim Y$, comun ambelor procese.

Considerînd A și B transportori de electroni, X și Y intermediari de cuplare, P_a - fosforul anorganic și ^{32}P , iar A^XDP este ADP radioactiv, putem avea următoarele etape:



În timp ce transportorul redus AH_2 reacționează cu transportorul, învecinat în lanțul respirator, B în prezența substanței X care face reducerea, o legătură macroergică se formează între BH_2 și X cu o cantitate de energie înmagazinată egală cu aceea pe care o găsim în ATP.

În etapa următoare reacționează cu Y formînd intermediarul macroergic $X \sim Y$. Apoi intră în reacție P_a formînd $Y \sim ^{32}P$, iar acest compus macroergic se cuplează cu ADP formînd ATP.

Factorii decuplanți ai fosforilării.

Decuplarea lanțului respirator de fosforilare, inițiază procesul oxidării libere, unde se realizează un transfer „ liber ” de electroni. Decuplarea constă în inhibarea formării de ATP fără întreruperea transportului de electroni, deci fără afectarea respirației.

Posibilitatea cuplării și decuplării procesului respirator cu fosforilarea, joacă un rol important în organism, putând dirija producerea de energie fie în favoarea creștii rezervelor de ATP (prin cuplare), fie în favoarea energiei calorice (decuplare), când joacă rol de termoreglare.

Principalul regulator al intensității respirației îl reprezintă nivelul concentrației moleculelor de ATP create prin acest proces

Decuplanții pot fi: decuplanți ai procesului de fosforilare cum este 2,4-dinitrofenolul, salicilatul, dicumarolul; inhibitori ai formării de ATP care împiedică atât transportul de electroni cât și formarea ATP din ADP: oligomicina, rutamicina; substanțe ionofore care au acțiune inhibitoare numai în prezența cationilor (se mai numesc și agenți decuplanți dependenți de K^+), obligând mitocondria să utilizeze energia formată din respirație pentru transportul activ al cationilor prin membrană. Dintre aceste substanțe; valinomicina

Oxidarea NADH extramitocondrial.

NADH format în citoplasmă de către 3-P-gliceraldehid dehidrogenază, prin calea glicolitică, fiind un nucleotid care nu poate străbate prin membrana mitocondrială va fi oxidat. NADH extramitocondrial, neputându-se acumula în citoplasmă, oxidarea lui va fi făcută prin lanțul respirator în mitocondrie. Acest proces necesită un transfer prin membrana mitocondrială a echivalenților reduși, via perechilor de substrate, care trebuie să se găsească de ambele părți a membranei.

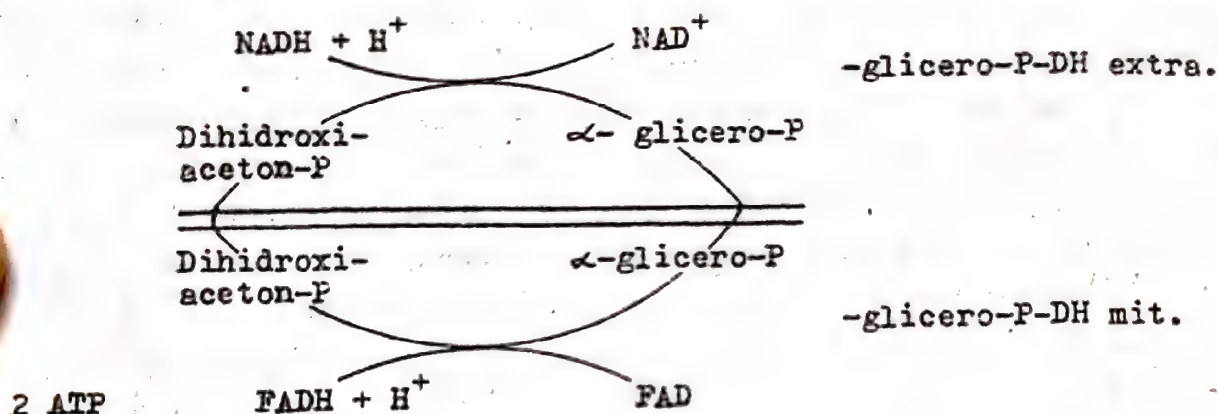
Pentru transportul echivalenților reduși prin membrană, celula are două posibilități: ciclul glicerol-P-dehidrogenazei și ciclul malat dehidrogenazei.

Pentru funcționarea acestor cicluri (sau calea perechilor de substrate), trebuie să existe pe cele două fețe ale membranei mitocondriale două dehidrogenaze specifice pentru același substrat.

S-au identificat două α -glicerofosfat dehidrogenaze, una în citoplasmă, care este NAD-dependentă și una în mitocondrie care este enzimă flavinică.

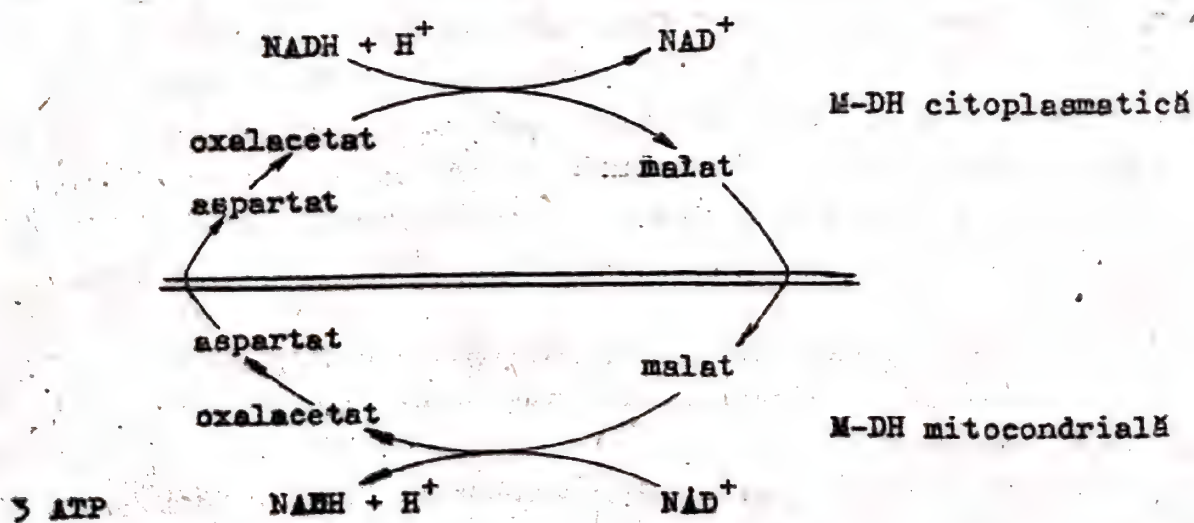
Malat dehidrogenază este de asemenea enzimă cu localizare atât în citoplasmă cât și în mitocondrie, ambele izoenzime fiind NAD-dependente.

- Ciclul α -glicerofosfat dehidrogenazei:



- Ciclul malat dehidrogenazei:

Acest ciclu este mai important și totodată mai complicat datorită faptului că oxalacetatul nu poate străbate prin membrana mitocondrială, ceea ce implică în plus reacția de transaminare pentru trecerea în aspartat, formă sub care va trece prin membrană



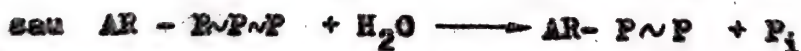
Reglarea fosforilării oxidative este asigurată de: cantitatea și calitatea enzimelor lanțului respirator; integritatea membranelor mitocondriale în care sînt localizate enzimele; capacitatea de sinteză a enzimelor; raportul de substrat reduse; raportul ATP/ADP. P_a care este mai mare în afara membranei mitocondriale decît în interior și depinde de potențialul de membrană; activitatea hormonală. Hormonii au în general un efect inductor în formarea cAMP prin acțiunea ce o au asupra enzimelor specifice. O influență asupra activității adenilciclazei și a fosforilării oxidative este dată de interrelația Ca^{++} - hormoni paratiroidieni.

O stimulare a consumului de oxigen este făcută prin administrarea de hormoni tiroidieni; ex. tiroxina induce o creștere a activității α -glicerofosfat dehidrogenazei, enzimă care oxidează NADH extramitocondrial. O creștere a glicogenolizei este cauzată de adrenalină prin stimularea adenilciclazei, care transformă ATP în 5',5'AMP.

Rolul ATP

Rolul ATP în energetica biochimică a fost demonstrat prin experiențe în urma cărora s-a constatat că ATP și creatin-fosfatul sînt consumați în contracția musculară și că resinteza lor depinde de aportul de energie furnizat de procesele oxidative.

Energia eliberată în celulă, prin degradarea alimentelor poate fi immagazinată, o parte, sub forma legăturii macroergice, în compușii care se formează și care la rîndul lor pot reacționa direct sau indirect cu ADP din celulă conducînd la ATP. Molecula de ATP eliberează energia prin desfacerea unei legături macroergice, prin hidroliză:



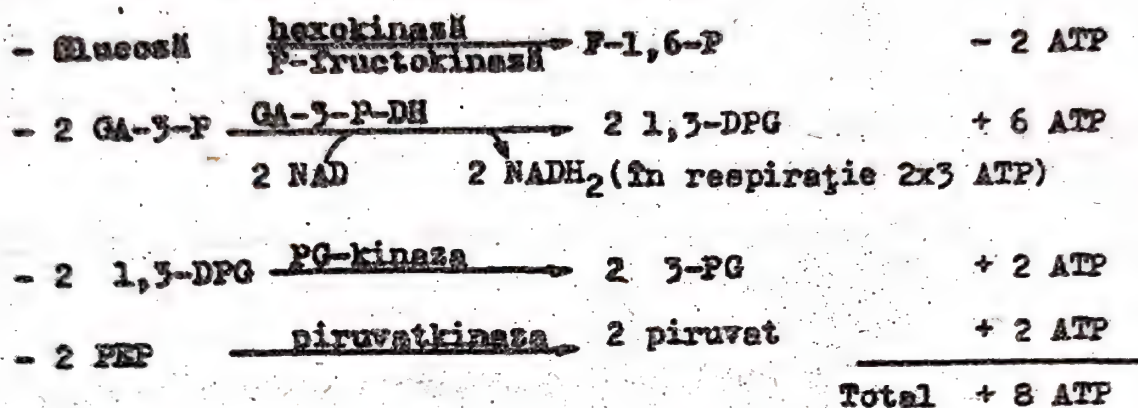
Această energie este apoi utilizată de celulă pentru efectuarea unui lucru mecanic (contracția musculară), osmotic (transport activ), sau reacții de biosinteză. ATP permite activarea acetatului, a acizilor grași, acizilor aminați, a compuşilor monoglucidici, este implicat în sintezele celulare, explicînd astfel rolul fundamental în toate procesele biochimice.

Molecula de ATP funcționează într-o manieră ciclică, ca un transportor de energie din reacțiile metabolice de degradare, care produc energie chimică, la diversele procese celulare, care cer energie din afară.

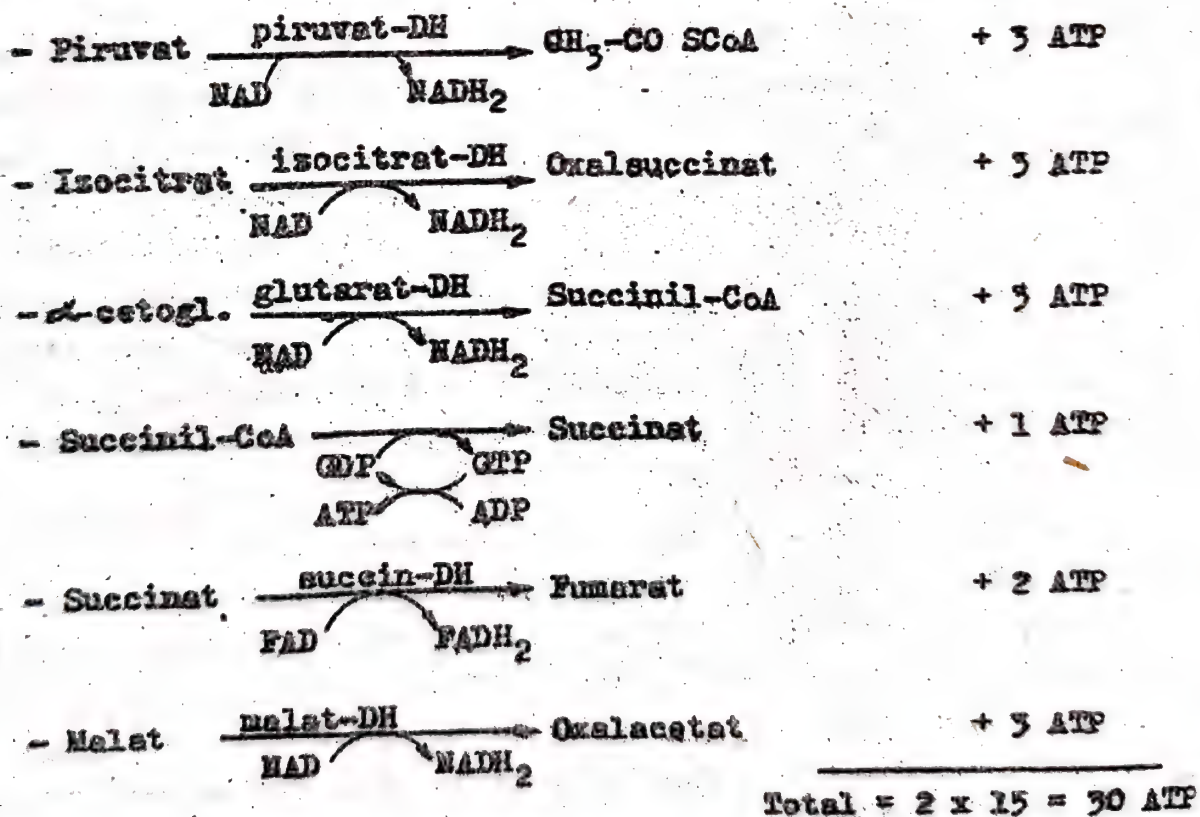
Bilanțul metabolismului oxidativ al glucozei.

Se calculează cantitatea de ATP formată prin oxidarea celor 8 H rezultăți din ciclul Krebs în lanțul respirator și energia rezultată în procesul glicolizei.

1. Etapa Glucoză ————— piruvat



2. Etapa Piruvat ————— CO₂ + H₂O (Ciclul Krebs)



Bilanțul total general este 8 ATP + 30 ATP = 38 ATP

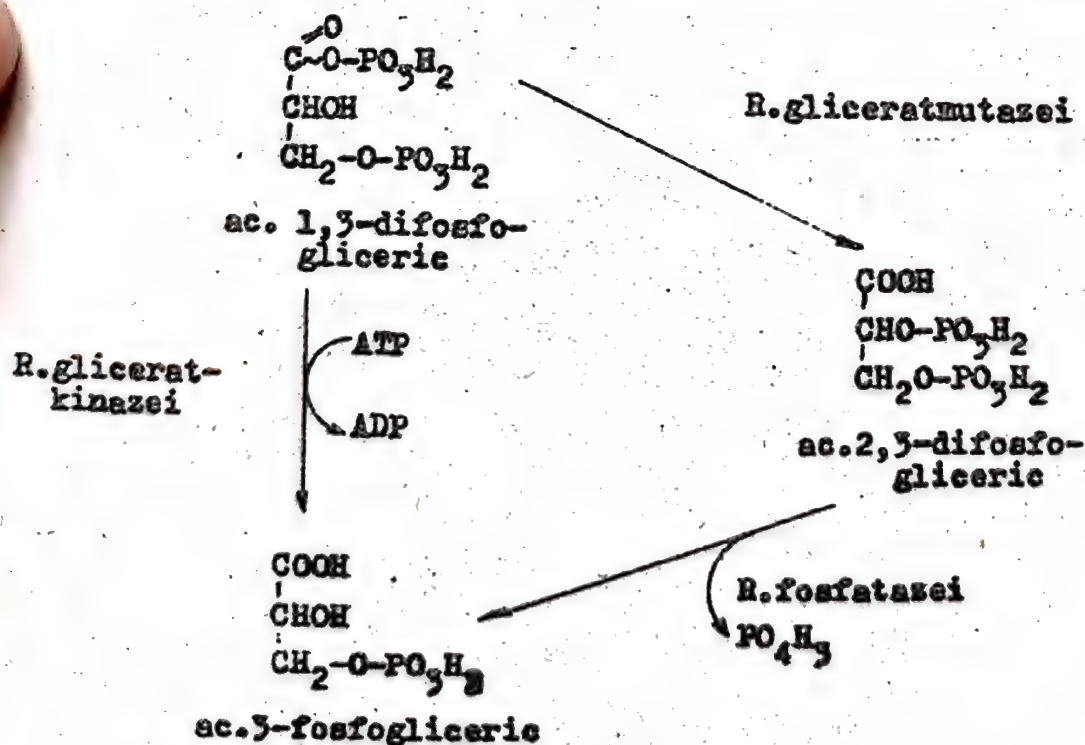


Suntul redus a lui Rapoport

Eritrocitele umane, prezintă unele particularități metabolice ale căii glicolitice, care nu sînt comune și altor țesuturi. Astfel, calea glicolitică, prezintă un ciclu de formare a acidului 2,3-difosfoglicerice, denumit și ciclul redus a lui Rapoport și Luebering și care se situează la derivația lanțului normal metabolic, la nivelul oxidării tiozfosfatului.

Acidul 1,3-difosfoglicerice, sub acțiunea unei fosfomutaze, duce la formarea acidului 2,3-difosfoglicerice, care poate fi defosforilat în prezența unei fosfataze specifice, pentru a pune în libertate un radical fosforic sub formă de fosfat anorganic, cu formare de acid 3-fosfoglicerice. Acesta urmează calea degradării prin catena glicolitică.

Acidul 1,3-difosfoglicerice, urmînd această deviere metabolică, nu mai asigură formarea unei noi molecule de ATP ce rezultă prin reacția gliceratkinazei. Cu toate acestea, devierea produsă asigură o reglare metabolică, datorită competiției dintre cele două sisteme enzimatice, care asigură transformarea metabolică a acidului 1,3-difosfoglicerice.



Devierea metabolică îndeplinește în hematii următoarele funcții:

- Lasă disponibilă o mare rezervă de ADP. Scăderea concentrației de ADP din hematii, provoacă o frînare aproape completă a glicolizei. Sinteza 2,3-difosfogliceratului variază invers cu cantitatea de ADP. Se poate afirma că, acest ciclu apare ca un rezervor de expansiune în lanțul glicolitic anaerob. Orice frînare în aval - blocajul la nivelul piruvatkinazei - are drept consecință o accelerare a activității enzimelor acestui ciclu.

- Acumularea sub formă de 2,3-difosfoglicerat, constituie o rezervă glucidică și energetică utilizabilă în cazul scăderii glucozei în sânge, prin poziția sa de placă turnantă în lanțul glicolitic

- Datorită prezenței compuşilor cu funcții acide - acidul 2,3-difosfoglicerat, intervine într-o largă măsură în menținerea pH-ului celular constant.

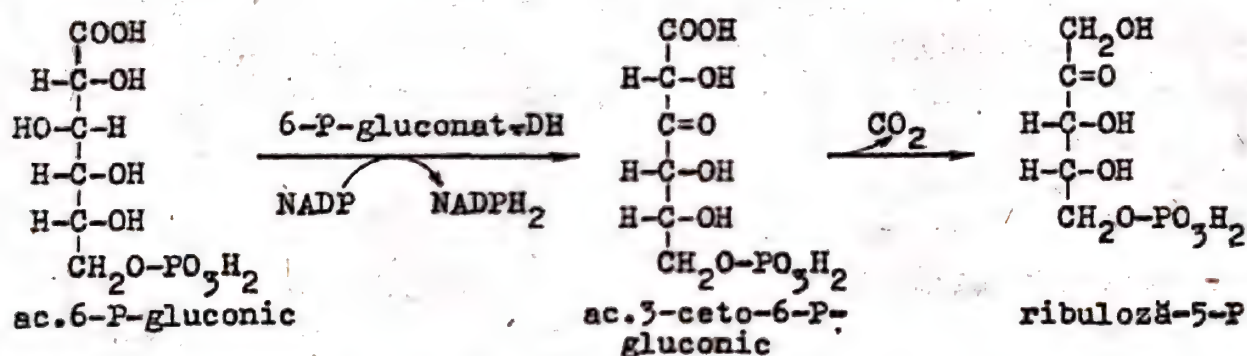
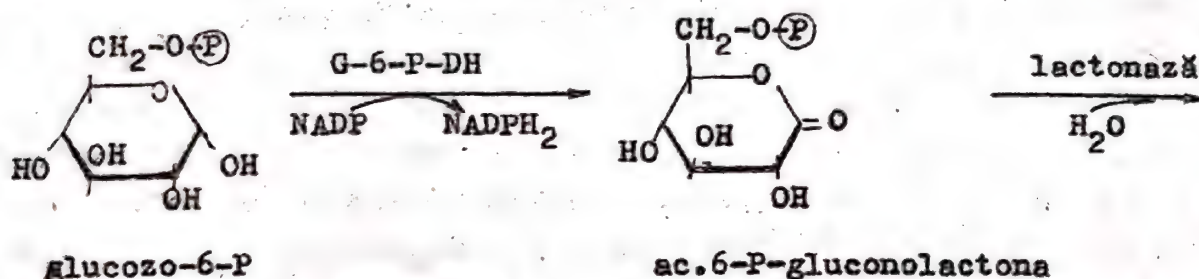
Calea pentoz-fosfaților

Această cale de degradare a glucozei, se caracterizează printr-o succesiune de etape de oxidare, urmate de reacții de transcetolizare și transaldolizare. Pentru că, în cursul reacțiilor intermediare, apar pentoze fosforilate, degradarea avînd ca punct de plecare stadiul inițial al glicolizei, respectiv glucozo-6-P și de închidere la nivelul fructozo-6-P și a fosfogliceraldehidei, regenerîndu-se o parte din glucozo-6-P, această cale mai primește denumirea de ciclul sau șuntul pentoz-fosfaților. Cele opt reacții, care caracterizează principalele etape a acestui ciclu, sînt următoarele:

1. Reacția de oxidare a glucozo-6-P.

Un sistem enzimatic este capabil să oxideze acest substrat, cu formare de pentoze și CO_2 . Într-o primă etapă, glucozo-6-P-dehidrogenaza, dependentă de NADP, preia hidrogenii de la C_1 a glucozo-6-P, rezultînd un compus cu funcție cetonică și anume ac. 6-fosfogluconolactona, care sub acțiunea unei lactonaze formează acidul 6-fosfogluconic. O nouă etapă de oxidare, sub acțiunea 6-fosfogluconat dehidrogenazei dependentă de NADP, sînt preluați hidrogenii de la C_3 , cu formare de acid 3-ceto-6-fosfogluconic, care prin eliminarea

spontană de CO_2 de la funcția carboxilică a acestui intermediar instabil, formează prima pentoză fosforilată, ribuloza-5-fosfat. NADPH_2 -ul format este reoxidat la NADP .

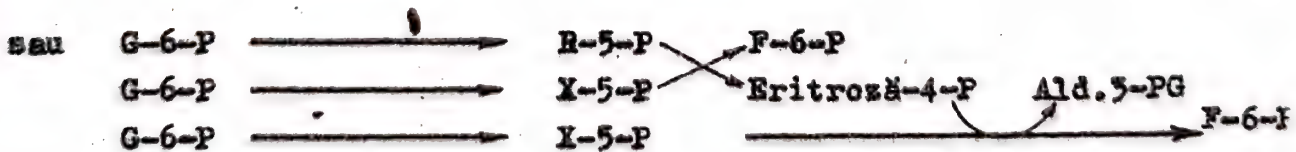
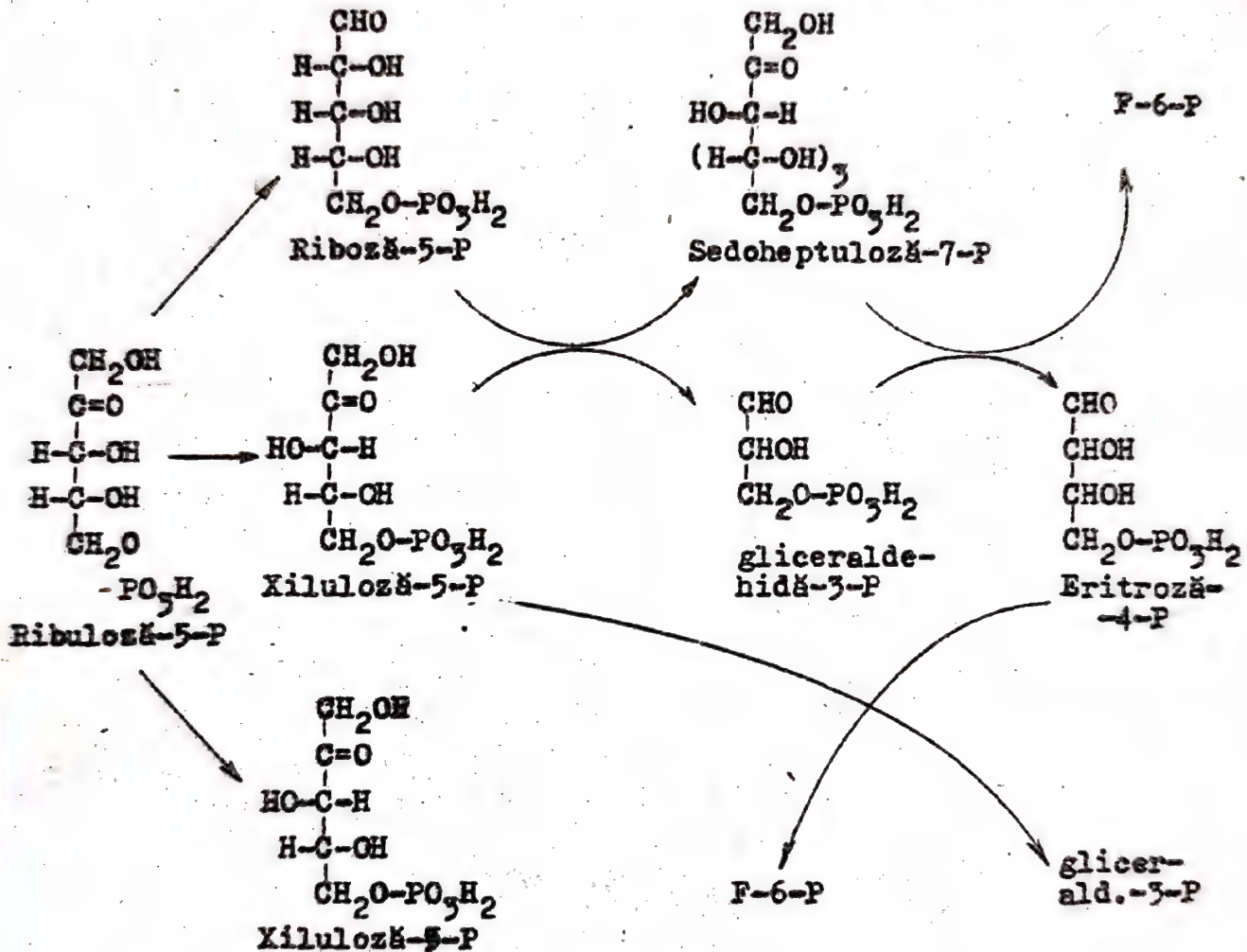


2. Reacția de izomerizare a pentozelor, și închiderea suntului

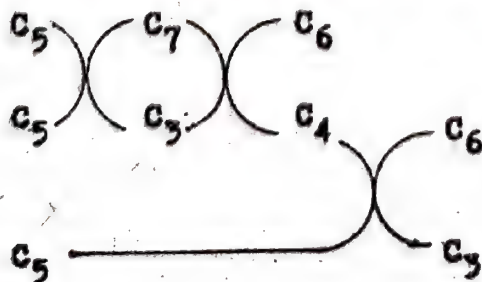
În această reacție asistăm la combinarea pentozelor, două câte două, prin cedarea unei părți din moleculă unei pentoze celeilalte, pentru formarea intermediarilor. În acest scop are loc izomerizarea și epimerizarea pentozelor cu formarea de riboză-5-P și xiluloză-5-P.

Transcetolaza, a cărei coenzimă este tiaminpirofosfatul, transferă un cetol cu doi carboni, de la xiluloză-5-P pe riboză-5-P cu formare de sedoheptuloză-7-P și gliceroaldehidă-3-P. În etapa următoare asistăm la o interacțiune între acești doi intermediari în care o transaldolază transferă un radical cu 3 atomi de carbon de pe sedoheptuloză pe aldehida 3-P-glicerică rezultând eritroză-4-P și fructoză-6-P, care închide ciclul. O a doua transcetolizare, analogă cu prima, transferă cetolul cu doi carboni de pe xiluloză-5-P pe eritroză-4-P cu formare a unei noi molecule de fructoză-6-P și a unei molecule de fosfogliceraldehidă. Triozofosfatul format se com-

bină prin acțiunea aldolazei cu o nouă moleculă de triozfosfat, formînd astfel fructoză-1,6-P care va reface fructozo-6-P prin acțiunea 1,6-difosfatazei. Moleculele de fructoză-6-P formate se pot isomeriza în glucozo-6-P, reintrînd din nou în ciclu.



Schimbul de carboni figurează astfel:



Bilanțul transformărilor din acest ciclu poate fi reprezentat astfel: $3 \text{ G-6-P} + 6 \text{ NADP} \longrightarrow 2 \text{ F-6P} + \text{glicerald.-3-P} + 6 \text{ NADPH}_2 + 3 \text{ CO}_2$

Importanța guntului pentoz-fosfaților.

Degradarea glucozei pe această cale, în organism, are loc în mod diferit în funcție de țesuturi și organe. Tesutul embrionar folosește această cale într-o măsură mai mare decât țesutul unui organism adult. În țesutul muscular și nervos acest ciclu nu este funcțional. Tesutula adipos, pielea, pancreasul, rinichiul și tiroida îl folosesc într-o proporție de 10 %, iar ficatul și cristalinelul într-o proporție de 20 - 40 %, folosindu-l și pentru acoperirea nevoilor energetice. Globulul roșu matur îl folosește cu precădere, funcționalitatea lui mergând până la 85 %, în timp ce glanda mamară în repaus folosește puțin această cale, pentru că în perioada de lactație să poată atinge valori de peste 50 %.

Importanța guntului rezidă în următoarele:

- În reacțiile de dehidrogenare, are loc o sinteză de NADPH_2 care este folosit în procesele de biosinteză reductivă. Astfel intervine în metabolismul glucidic asigurând dehidrogenarea acidului glucuronic în acid gulonic, deschide o nouă cale în sinteza pentozelor asigurând trecerea de la glucoză la sorbitol; permite sinteza malatului pornind de la acid piruvic. În sinteza acizilor grași, el este un cofactor indispensabil trecerii de la crotonil-CoA la butiril-CoA; joacă rol de asemeni în trecerea de la β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA la mevalonat asigurând astfel sinteza colesterolului. Intervine și în sinteza hormonilor suprarenali cu punct de plecare escualenul. În sinteza acizilor aminați permite fixarea funcției amonice pe acidul α -cetoglutaric, reacție importantă în procesul de dezintoxicare amoniacală. Intervine în metabolismul triptofanului, a fenilalaninei și în catabolismul bazelor purinice.

- În cursul etapelor intermediare iau naștere compuși glucidici cu C_3 (fosfogliceraldehida), C_4 (eritroz-4-P), C_5 (pentoz-fosfați), C_6 (fructoz-6-P) și C_7 (sedoheptuloză-7-P). Dintre aceștia pentozfosfații sînt folosiți de organism pentru sinteza nucleotidelor, iar fosfogliceraldehida și fructoz-6-P asigură reintrarea



în calea glicolitică. Prin intermediul xilulozei se stabilește corelația metabolică cu ciclul acizilor uronici.

- Nu consumă oxigen
- Generează CO_2
- Necesită puține sisteme enzimatică pentru etapele intermediare.
- Datorită faptului că NADPH_2 nu poate reda hidrogenii secvențelor lanțului respirator spre a fi oxidat, nu generează ATP dar nici nu consumă. Nu prezintă deci interes în bilanțul energetic al organismului.

Calea acizilor uronici.

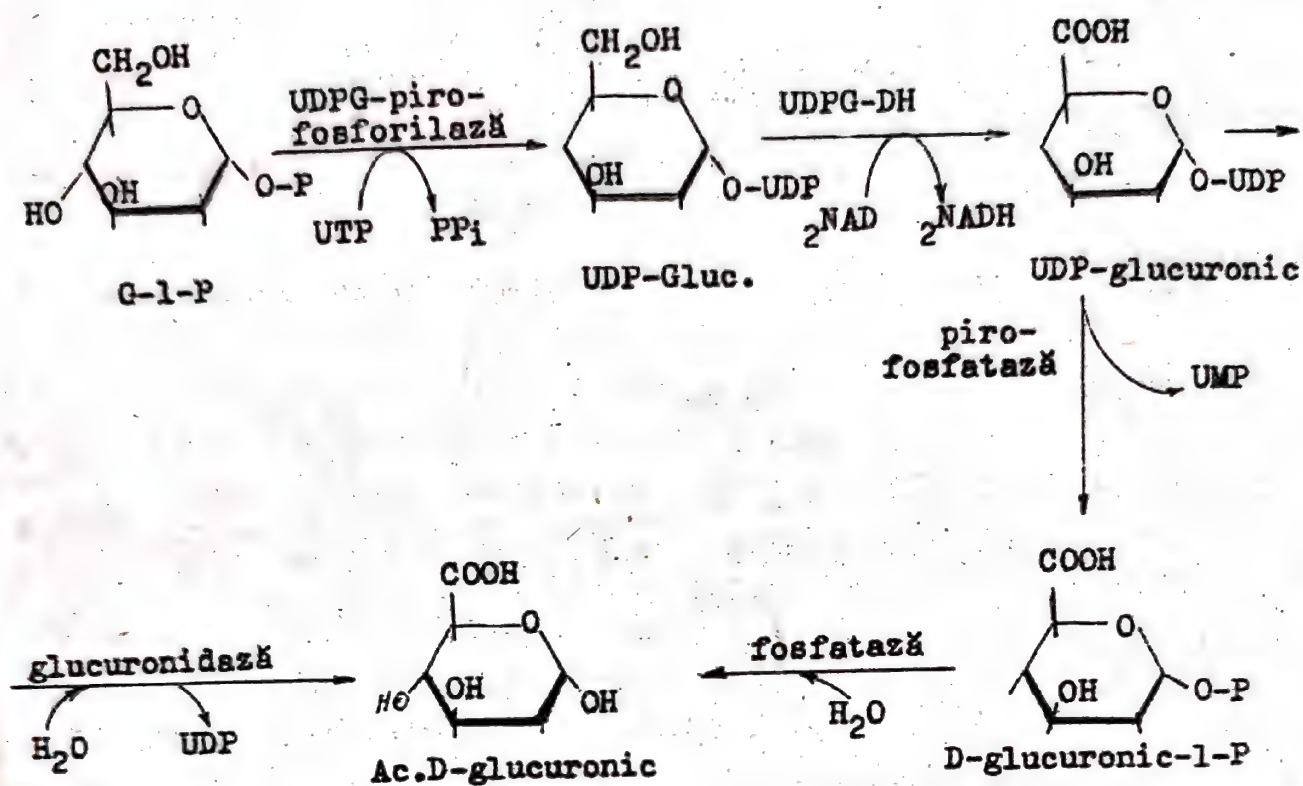
O nouă cale, colaterală, de degradare oxidativă a glucozei, duce la formarea acidului glucuronic și iduronic ca produși intermediari. Punctul de plecare îl reprezintă tot stadiul inițial al glicolizei, substratul reactiv fiind glucozo-1-P. Secvența de reacții este următoarea:

1. Biosinteza acidului glucuronic.

Glucozo-1-P, pentru a-și proteja funcția cea mai oxidabilă, de la C_1 și a da posibilitatea de oxidare a funcției de alcool primar de la C_6 , suferă acțiunea pirofosforilazei în prezența de UTP, care pierde radicalul pirofosfat, rezultând uridindifosfat glucoza (UDPG). Aceasta în prezența unei enzime specifice - uridindifosfat-D-glucozdehidrogenază - oxidează într-o primă etapă funcția de alcool primar de la C_6 în funcție aldehydică prin cedarea a 2H coenzimei NAD, pentru ca printr-o nouă oxidare la nivelul funcției nou create și în prezența aceluiași echipament enzimatic, să rezulte o funcție carboxilică, compusul fiind forma activă a acidului glucuronic sau UDP-acid glucuronic.

Punerea în libertate a acidului glucuronic se poate realiza fie în prezența glucuronil-transferazei și a unei glucuronidaze, fie prin acțiunea unei pirofosfataze care prin eliminarea de UMP duce la acid D-glucuronic-1-P, pentru ca sub acțiunea fosfatazei să elimine radicalul fosforil sub formă de fosfat anorganic rezultând acid D-glucuronic.

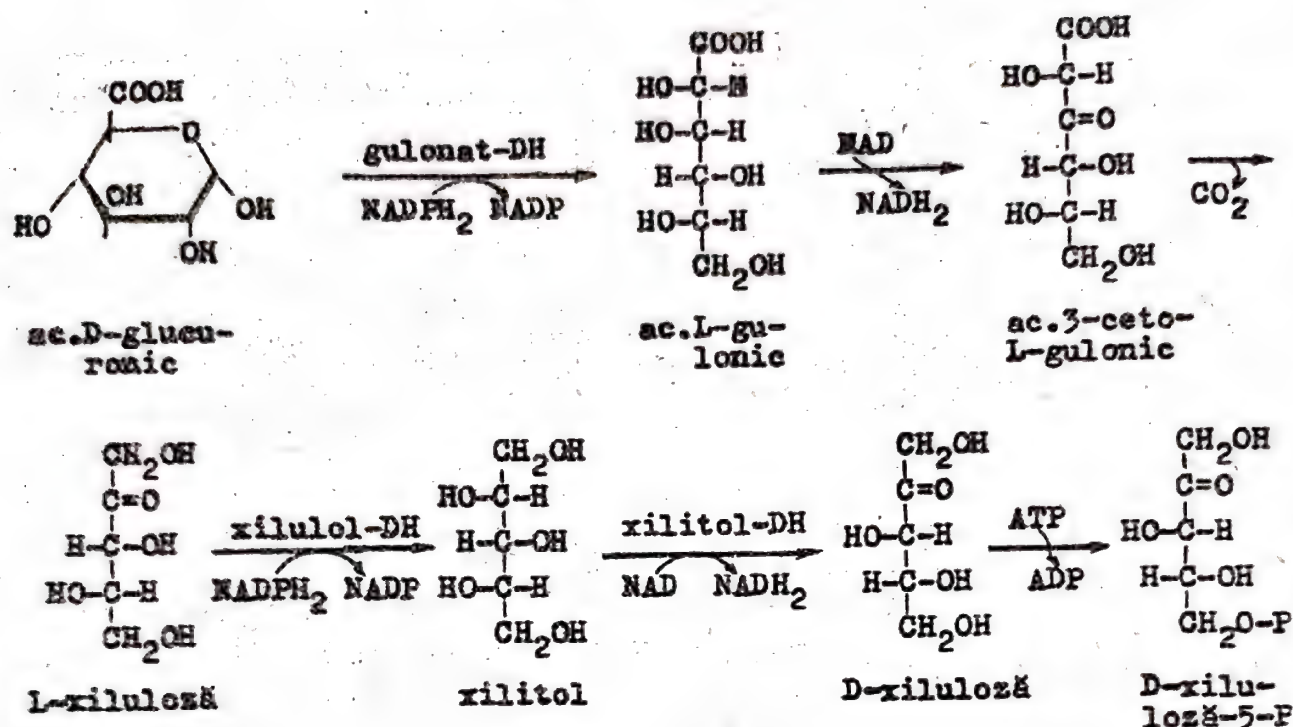




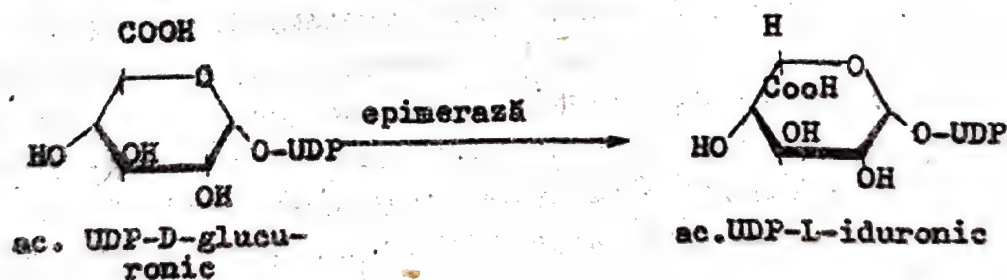
2. Metabolismul acidului glucuronic (reacția de oxido-reducere)

Reducerea acidului D-glucuronic în acid L-gulonic este catalizată de gulonat-dehidrogenaza NADP dependentă. Prin reducerea funcției aldehydice cu formarea unei funcții alcool, se schimbă numărarea atomilor de C din moleculă începând cu C₁ de la funcția COOH. În prezența unei noi dehidrogenaze -gulonat-dehidrogenaza NAD dependentă- acidul gulonic este oxidat prin pierderea a 2H de la C₃, formând un derivat cetonc, acidul 3-ceto-gulonic. Acesta este transformat în organismul uman numai în L-xiluloză prin decarboxilare. Transformarea ulterioară a L-xilulozei are loc tot printr-un mecanism oxido-reducător.

Două enzime dehidrogenazice (L-xilulol-DH NADP dependentă și xilitol-DH NAD dependentă) reduc L-xiluloza în xilitol pentru ca ulterior să fie oxidată în D-xiluloză. Se realizează astfel conversia unui izomer, L-xiluloza, în alt izomer, D-xiluloză. În etapa următoare asistăm la formarea de D-xiluloz-5-P, care intră în metabolismul general al glucidelor prin calea pentoz-fosfaților.



Derivatul nucleotidic al acidului iduronic, se formează plecând de la acidul UDP-glucuronic sub acțiunea UDP-glucuronic-5-epimeraza, în care NAD joacă rol de acceptor de hidrogen.



Importanța acizilor uronici

Acidul D-glucuronic, reprezintă forma activă, care participă la reacțiile de detoxifiere a organismului, prin unirea cu compuşii care posedă grupe hidroxil cum este alcoolul, sau substanțe pe care organismul le transformă în compuşii cu funcții alcoolice (acid salicilic, pregnandiolul) sau fenolii (fenolul, indoxilul). În egală măsură se conjugă cu funcția carboxilică atașată nucleului aromatic (ac. benzoic, ac. fenilacetic) și cu bilirubina directă.

Conjugarea se realizează în modul următor:



Acidul D-glucuronic și L-iduronic intră în constituția mucopolizaharidelor, cum este condroitinsulfatul în care raportul dintre cei doi constituenți principali, galactoză și acid glucuronic, este de 1:1.

Această cale nu apare evidentă la om decât în urma unui blocaj genetic, blocajul metabolic situându-se la nivelul xilitol-DH. Apariția L-xilulozei în urină traduce incapacitatea organismului de a converti această pentoză în izomerul seriei naturale D.

În ciclul acizilor uronici iau parte pentoze neesterificate cu acid fosforic, esterificarea având loc numai în final, după formarea D-xilulozei, pentru a stabili corelații metabolice cu guntul pentozic. Calea acizilor uronici este ireversibilă, iar enzimele implicate au o strictă specificitate, acidul glucuronic fiind singurul acid uronic format prin dehidrogenarea unui nucleotid, -difosfohehoză.

Metabolismul mucopolizaharidelor

Prin noțiunea de mucopolizaharide se înțeleg acele complexe glucidoprotidice în constituția cărora principalul component este hexozamina. Sînt substanțe poliozidice, cu greutate moleculară mare clasificarea lor făcîndu-se după componenta glucidică. Astfel, dacă în constituția lor, componenta glucidică depășește concentrația de 4 %, ele se numesc mucoproteine, iar dacă această componentă este mai mică de 4 % primesc denumirea de glicoproteine. Componenta glucidică, care servește drept criteriu de diferențiere este hexozamina

În compoziția calitativă a acestor două grupe nu există nici o diferențiere fundamentală, deoarece ambele conțin galactoză, manoză, fucoză, N-acetil-glucozamină, acid sialic și proteine.

Mucopolizaharidele sînt substanțe care, după deproteinizare cu ajutorul acizilor, percloric sau tricloracetic, trec prin filtru.

Mucopolizaharidele lipsite de acizi uronici și / sau radical sulfat, dar care pot conține în schimb acid sialic, se numesc neutre celelalte fiind acide.

Biosinteza mucopolizaharidelor acide-

Unitatea elementară a mucopolizaharidelor este reprezentată de un diholozid rezultat prin unirea hexozaminei cu acizi uronici. Polimerul rezultat din acest diholozid luat de n ori, capătă o greutate moleculară mare, pe care se fixează radicalul sulfat, dând mucopolizaharidele acide.

Hexozamina reprezintă de fapt derivatul cel mai răspândit al monozaharidelor și în special al glucozei și galactozei. Se formează din molecula de hexoză la care a fost înlocuită o funcție hidroxilică de la C_2 cu o grupare aminică, fără a avea loc modificarea scheletului de carbon. Această funcție este întotdeauna alăturată funcției aldehydice din molecula hexozei.

Biosinteza mucopolizaharidelor, cuprinde o succesiune de etape din care distingem:

- Sinteza N-acetilglucozaminei.

Într-o primă etapă are loc formarea glucozaminei. Sinteza enzimatică a glucozaminei, plecând de la glucoză a fost studiată de Ghosh și colab., care observă transformarea fructozo-6-P în glucozamină-6-P. Deci are loc mai întâi o fosforilare a glucozei sub acțiunea hexokinazei și a ATP obținând glucozo-6-P care izomerizează datorită fosfohexozizomerazei în fructozo-6-P.

Trecerea de la F-6-P la glucozamină-6-P se face printr-o reacție de transamidare când are loc transferarea grupei $-NH_2$ de la gruparea amidică a glutaminei la C_2 al F-6-P. Enzima ce catalizează această reacție a fost numită L-glutamin-fructozo-6-P-transamidaza (aminotransferază). Energia necesară reacției este furnizată numai de ruperea legăturii amidice din glutamină, spre deosebire de alte reacții de transfer al azotului amidic al glutaminei la un acceptor, altul decât apa, care necesită ATP. Acest proces joacă un rol important în sinteza mucopolizaharidelor, deoarece inhibiția activității enzimatice împiedică formarea hexozaminelor.

Intervenția în reacție a unei enzime de tipul acilazei, în prezența coenzimei A, asigură etapa de acetilare cu formare de N-acetil-glucozamină-6-P.

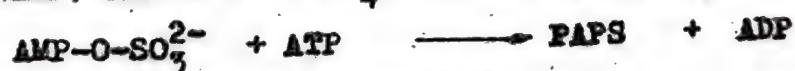
- Formarea complexului nucleotidic, Hexozamina nu poate intra

în structura mucopolizaharidelor decât sub formă de complexe nucleotidice, ceea ce explică absența hexozaminei libere în unele țesuturi.

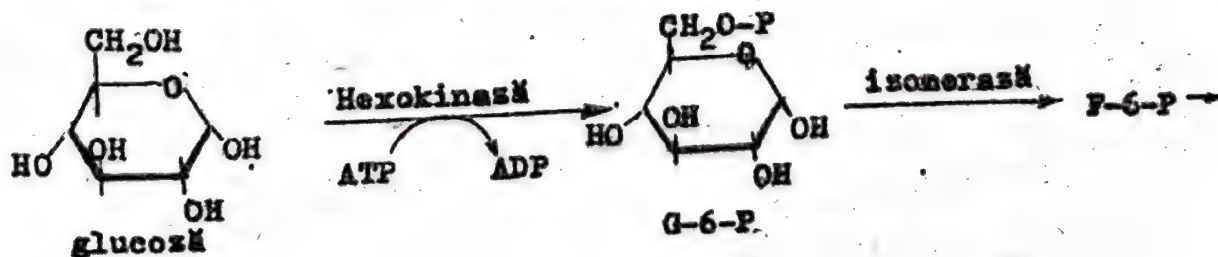
Cel de al doilea constituent al „unității elementare” este acidul glucuronic activat, fiind alături de glucozamină, elementele fundamentale în structura mucopolizaharidelor. Formarea unității dizaharidice sau etapa de conjugare, se realizează prin stabilirea unei legături ozidice între funcția semiacetalică de la C₁ al acidului glucuronic și funcția alcoolică secundară de la C₃ al hexozaminei acetilate. Diholozidul format reprezintă unitatea structurală, fundamentală a mucopolizaharidelor acide. Repetarea lui de *n* ori duce la formarea unui polimer a cărui catenă este lineară, compus deci din unități dizaharidice legate între ele prin punțile 1-4, spre deosebire de legăturile 1-3 din unitățile diholozidice.

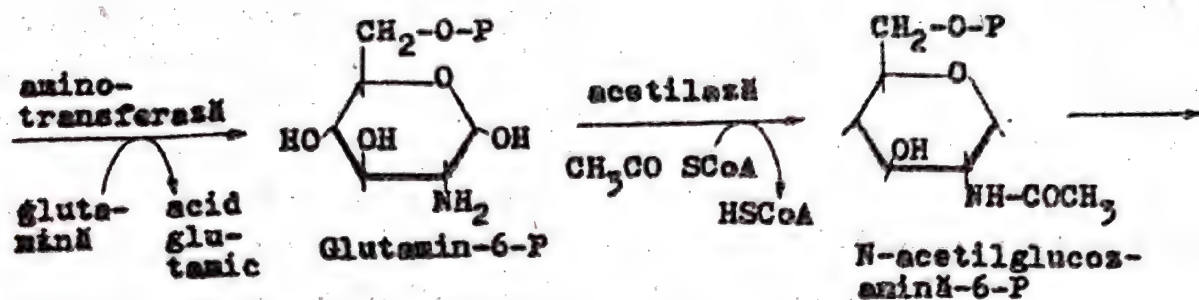
Intr-o ultimă etapă, polimerul format suferă un proces de esterificare, proces care se desfășoară în prezența unui echipament enzimatic complex și în mod progresiv. Esterificarea are drept scop fixarea radicalului sulfat pe molecula mucopolizaharidică, fixare care are loc la nivelul funcției hidroxilice de la C₄ sau C₆ a hexozaminei. Inițial are loc formarea unui monosulfat, pentru ca în etapele următoare să asistăm la formarea de bi, tri și polisulfati.

Sursa principală de ioni sulfat sînt aminoacizii de tipul cistinei, cisteinei și metioninei. În procesul de esterificare, radicalul sulfat intervine sub formă de sulfat activ, adică sub formă de adenzin-3'-fosfat-5'-fosfosulfat, a cărui sinteză este obținută prin reacțiile catalizate de diferite enzime din țesuturi.

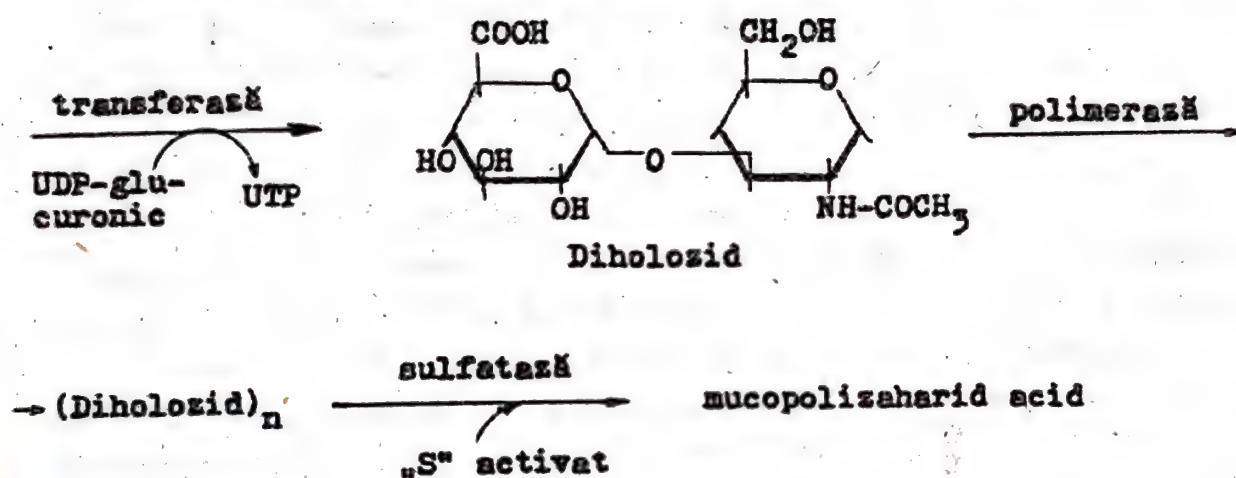


I. Biosinteza N-acetilglucozaminei:



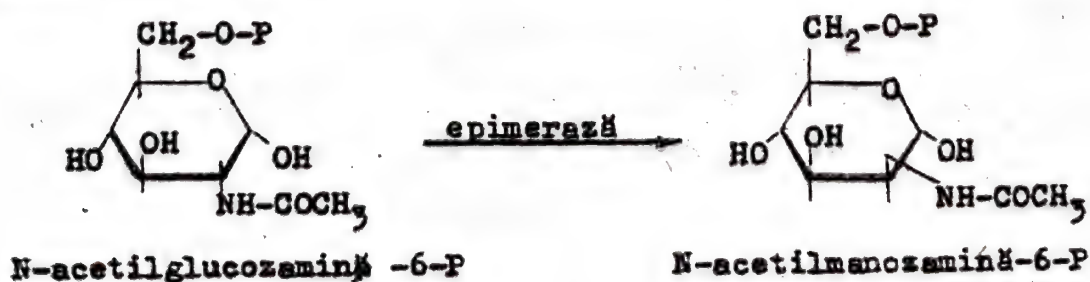


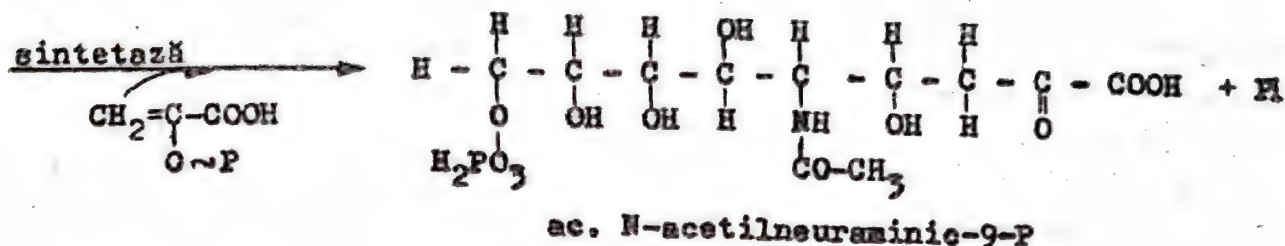
II. Biosinteza complexului nucleotidic:



Biosinteza mucopolizaharidelor neutre

În structura acestora, componenta importantă este acidul sialic care se formează printr-o succesiune de reacții. N-acetilglucozamina-6-P, sub acțiunea unei epimeraze se transformă în N-acetilmanozamină, deci are loc o inversiune la C₂, pentru ca în prezența fosfoenolpiruvatului, sub acțiunea unei enzime de condensare și în prezența unui compus cu grupare tiolică (glutathionul) și ioni de Mg⁺⁺, să formeze N-acetil-neuraminic-9-P, care ulterior formează acidul sialic.





Reglarea sintezei mucopolizaharidelor

Vitamina A stimulează procesul de esterificare, incorporând sulfatul activ. În starea de hipovitaminoză C, are loc o creștere a sintezei de mucopolizaharide, dar o scădere a procesului de esterificare cu sulfat activ. Hormonii hipofizari, cresc în general procesul de sinteză, iar cortizonul inhibă acest proces.

Insulina, prin acțiunea sa asupra metabolismului glucidic, scade sinteza mucopolizaharidelor. Procesul de esterificare este mult mai intens în infecții, ca urmare a unui proces de adaptare-apărare, proces care mai poartă numele de „reacție nespecifică universală a mezenchimului”. Viteza de metabolizare a mucopolizaharidelor la animale care au depășit vîrsta de un an, este dublă față de noul-născut.

Dintre celulele care participă la procesul de biosinteză a mucopolizaharidelor, mastocitele, fibroblastele, condroblastele, osteoblastele, epitelile și glandele mucoasei tubului digestiv și uterului reprezintă locul de biosinteză a celor acide. Neuronii, macrofagele pulmonare, celulele foliculilor ovarieni și tiroidieni, lobul anterior al hipofizei, endoteliul vascular și epiteliul tubilor renali, reprezintă locul de sinteză a mucopolizaharidelor neutre.

Rezultă că procesul de biosinteză, reprezintă un proces difuz, prezent în interstiții și parenchimuri.

Mucopolizaharide mai importante:

- Acidul hialuronic este un polizaharid format din N-acetilglucozamină și acid glucuronic în proporții echimoleculare, structura fiind lineară. Este o componentă a substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, avînd o structură macromoleculară, puternic polimerizată (greutate moleculară pînă la 500.000) și fibrilară.

- Heparina, este formată din glucozamină și acid glucuronic.

Grupările acide ale acidului glucuronic sînt libere, iar gruparea aminică este esterificată cu acid sulfuric. Puterea anti-coagulantă ar fi datorată grupării sulfat.

- Acidul condroitin-sulfuric conține condrozamina și anume acidul 2-desoxi-2-aminogalactoză, acetalat la gruparea aminică și esterificată cu acid sulfuric la funcția alcool primar. Ea este legată glicozidic de acidul condroitinsulfuric.

- Acidul mucitinsulfuric, are o structură analoagă cu acidul condroitinsulfuric cu deosebirea că în locul galactozaminei conține glucosamina. Prin unire cu o componentă proteică formează mucina. Ele se găsesc în produsul de secreție al mucoaselor și a unor glande: salivare, gastrice etc.

- Substanțele specifice ale grupelor sanguine, au un conținut glucidic de 40 - 70 % conținînd galactoză, manoză, acetilglucozamină și unele din ele fucoză. Raportul D-glucosamină față de D-galactozamină este caracteristic fiecărui grup.

Importanța biologică a mucopolizaharidelor.

Fiziologia și patologia mucopolizaharidelor sînt dependente de structura lor, de localizarea lor în organism și de componentele cu care sînt asociate. Ele iau parte la structura tuturor organelor și țesuturilor animale. Dintre rolurile pe care le joacă mucopolizaharidele în organism, menționăm:

- Rol în structura substanței fundamentale. Substanța fundamentală reprezintă de fapt un complex de substanțe care alcătuiesc matricea extracelulară și extrafibrilară a interstițiilor conjunctivo-vasculare din variate țesuturi și organe.

Prin termenul de substanță fundamentală trebuie înțeles o aglomerare de macromolecule, cristalizi, apă și gaze. La baza formării substanței fundamentale stau în primul rînd legăturile ce se stabilesc între mucopolizaharide și proteine colagene și necolagene. Legăturile care se formează și se desfac între aceste substanțe, precum și metabolismul particulelor al fiecărui component, fac din substanța fundamentală, structura cea mai labilă a interstițiilor conjunctivo-vasculară. Ea este într-o stare de permanentă transformare, fiind cea mai ușor influențată de variați factori fiziologici



și patologici care modifică sinteza, metabolismul și degradarea normală a componentelor mucopolizaharido-proteice.

- Rol în permeabilitatea tisulară. Prin variațiile de polimerizare și depolimerizare a mucopolizaharidelor acide din substanța fundamentală, au loc modificări în permeabilitatea tisulară. Un rol important în procesul permeabilității îl joacă și densitatea sarcinilor electrice negative ale mucopolizaharidelor, date de grupele carboxil și sulfhidril. Ca urmare mucopolizaharidele acționează ca o rășină schimbătoare de cationi, făcând din substanța fundamentală o barieră fiziologică selectiv permeabilă.

- Rol în reținerea și eliberarea apei. Acidul hialuronic are o structură asimetrică, o moleculă foarte mare, ceea ce face ca acest compus să rețină o mare cantitate de apă în substanța fundamentală. Asocierea acidului hialuronic cu proteinele face ca gelul format prin fixarea apei să fie și mai rezistent. Acidul condroitinsulfuric, având o moleculă de 50 de ori mai mică decât acidul hialuronic are o putere de reținere a apei mai mică. Procesul de hidratare locală sau generală participă la păstrarea homeostatiei substanței fundamentale.

- Rol în legarea și eliberarea ionilor. Datorită naturii polianionice a condroitinsulfatilor, ionii difuzibili sunt captați de substanța fundamentală din fiecare țesut. Numeroase substanțe în afară de metale și nemetale pot deveni anionice în urma procesului de sulfatare și glicuronoconjugare. Având o încărcare electrică ele vor fi atrase sau respinse de coloizi substanței fundamentale putând, sau nu, trece prin această substanță. Cartilagiile care conțin cea mai mare parte de condroitinsulfat și puțin acid hialuronic, conține o mică cantitate de apă dar o densitate mare de sarcini negative - ca urmare ele vor reține de 7 ori mai mulți ioni de Ca^{++} și de 10 ori mai mulți Mg^{++} decât plasma.

Când în organism apar metale sau metaloizi în concentrații nefiziologice, acestea pot deplasa competitiv ionii fixați pe macromoleculele substanței fundamentale. În acest sens poate servi ca exemplu intoxicația cu Pb când acesta deplasează Ca din legăturile cu mucopolizaharidele, formând complexe patologice în substanța

fundamentală ce acționează ca niște corpi iritanți. Dacă se administrează Ca în concentrații mari, acesta intră în competiție cu Pb, înlocuindu-l, ușurând astfel eliberarea lui din organism.

- Rol în procesele inflamatorii.

Sub acțiunea unor factori externi s-au observat modificări importante ale substanței fundamentale ca urmare a modificării mucopolizaharidelor. Se presupune că există două etape în reacția de adaptare-apărare în cursul inflamațiilor. În ambele etape au loc modificări ale mucopolizaharidelor, care influențează atât posibilitatea de pătrundere a factorilor nocivi în organism cât și eficiența mecanismului de adaptare-apărare.

Unele bacterii modifică homeostazia substanței fundamentale prin secreția de hialuronidază, care depolimerizează acidul hialuronic creând condițiile favorabile pentru difuzarea rapidă a microbilor și toxinelor în organism.

Organismul răspunde printr-o serie de modificări care duc la limitarea efectului nociv și distrugerea agentului vătămător (biologic, fizic sau chimic).

Aceste modificări încep prin degradarea mastocitelor cu eliberarea locală de mucopolizaharide, histamină și serotonină, sub a căror acțiune se produce edemul, congestia și afluxul granulocitar. Aceasta are ca efect o sinteză crescută de acid hialuronic și glicoproteine.

Pe lângă aceste modificări locale, apar și modificări umorale ale mucopolizaharidelor. De exemplu în faza inițială a inflamației se produce o creștere a glicoproteinelor în special a seromucoidului care este considerat ca test de activare a cuplului hipofizo-corticosuprarenal.

Creșterea glicoproteinelor este însoțită de creșterea valorilor serice a așa numiților "reactanți de fază acută" - fibrinogen și proteina C reactivă. Mucopolizaharidele sînt implicate și în mecanismul patologic al modificărilor alergice în cursul inflamațiilor. Se consideră în general că sinteza crescută de mucopolizaharide crește rezistența organismului. Evoluția procesului inflamator depinde de calitatea și cantitatea mucopolizaharidelor locale de capacitatea de sinteză și degradare și de legătura cu proteinele



Gliconeogeneza

Gliconeogeneza reprezintă capacitatea ficatului de a sintetiza glicogenul din compuși neglucidici: compuși neazotați, proteine și lipide.

1. Gliconeogeneza din compuși neazotați ca acid piruvic și acid lactic, este posibilă datorită prezenței a două grupe de enzime: una care cuprinde enzime comune gliconeogenezei și glicolizei și a doua alcătuită din enzime specifice acestui proces, respectiv piruvatcarboxilaza, fosfoenolpiruvat-carboxikinaza, fructozo-1,6-difosfataza și glucozo-6-fosfataza.

Când concentrația în ATP crește, activitatea citrat sintetazei este inhibată, ca urmare oxalacetatul nu se cuplează cu acetil-CoA, crescând nivelul acesteia, care va activa piruvatcarboxilaza orientând oxalacetatul spre sinteza de acid fosfoenolpiruvic și deci de glucoză.

Valoarea raportului GTP/GDP, depinde strict de cea a raportului ATP/ADP, ceasta însemnând un control indirect adenilic și asupra activității fosfoenolpiruvat-carboxikinazei. Când concentrația ATP crește, activitatea acestei enzime este stimulată și deci asistăm la sinteza de acid fosfoenolpiruvic.

Rezultatul activității acestor enzime este deci conversiunea fosfoenolpiruvatului, ceea ce permite ocolirea barierei energetice de la nivelul piruvatkinazei, realizându-se astfel o economie de două legături macroergice.

Fructozo-1,6-difosfataza, activată de prezența precursorilor gliconeogenezei, în special de acid lactic, asigură pasajul fructozo-1,6-difosfatului la fructozo-6-P, cu eliberare de fosfat anorganic. Prin acest proces, activitatea fosfofructokinazei este înlocuită printr-o enzimă specifică.

Glucozo-6-fosfataza, reprezintă ultima enzimă specifică, care transformă glucozo-6-P în glucoză și fosfat anorganic.

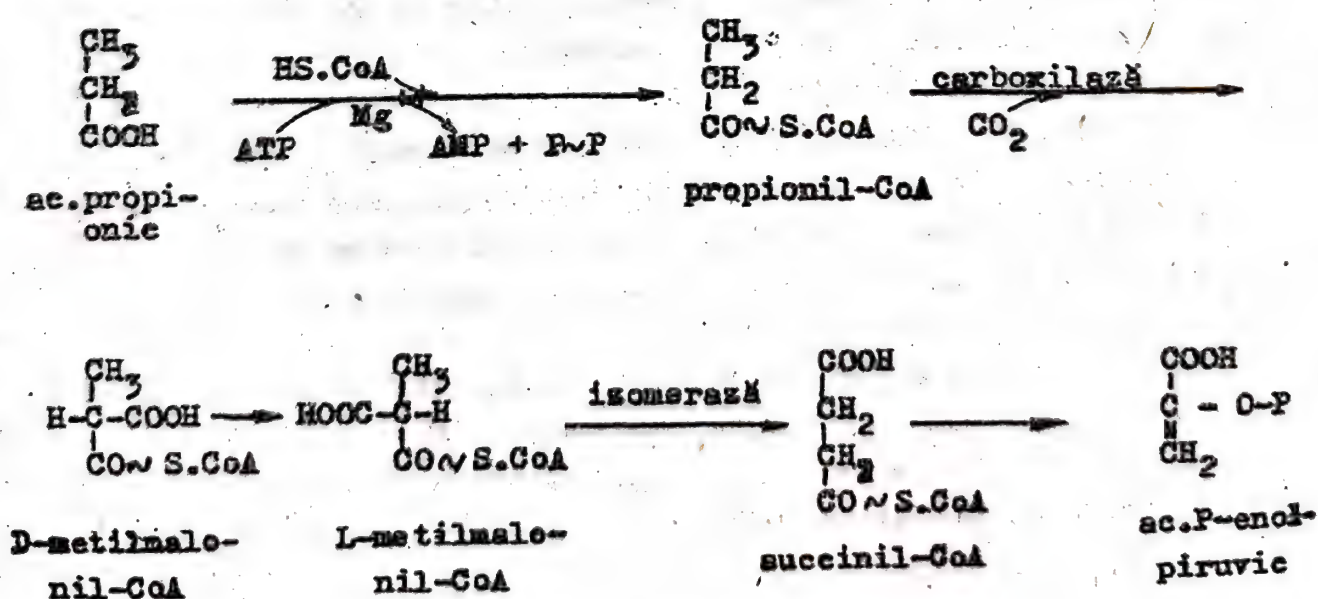
Astfel ficatul este capabil să utilizeze o parte din acidul lactic pentru constituirea rezervelor sale glucidice. Acesta apare

în cantități sporite, în urma unui efort muscular de mare intensitate sau de lungă durată.

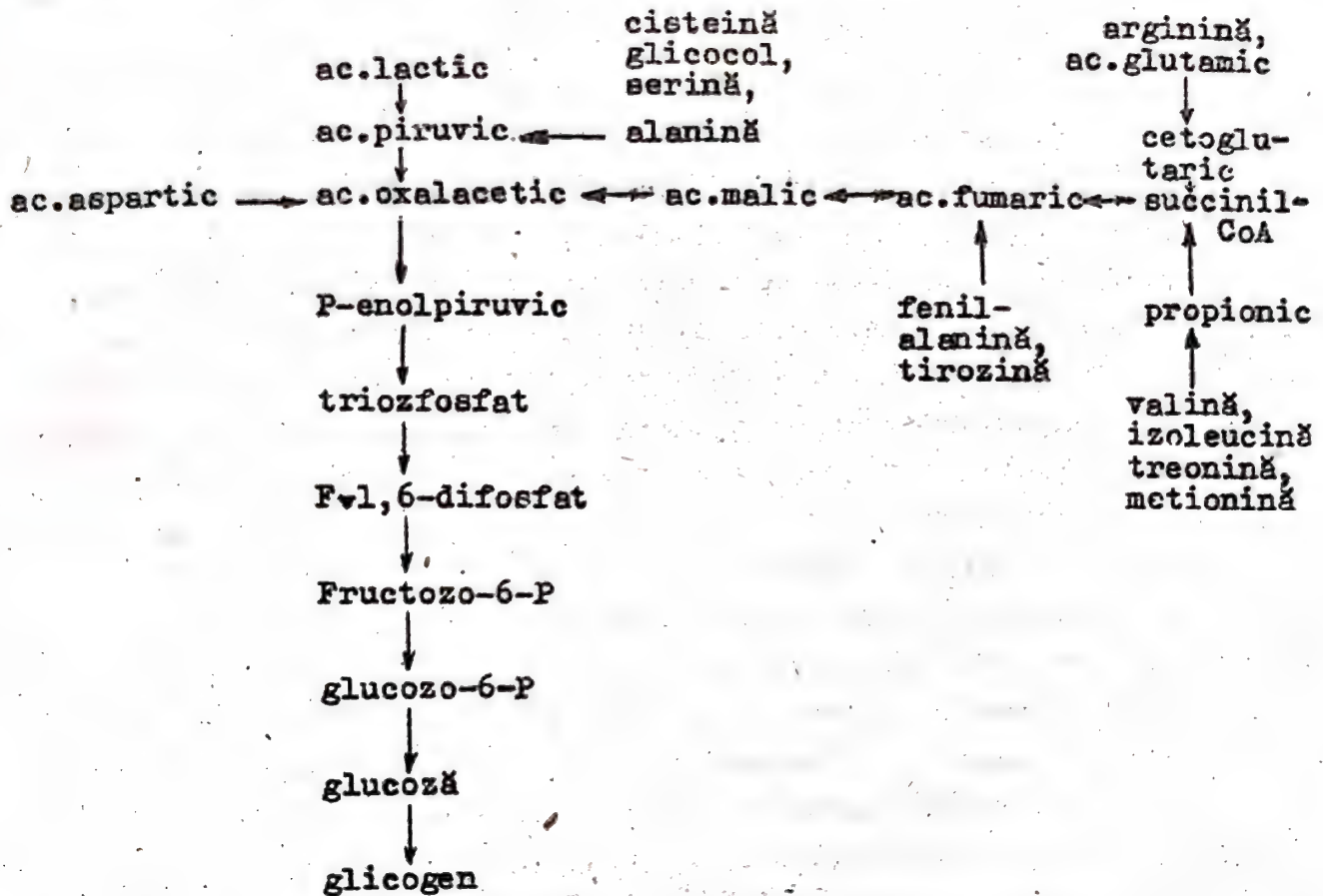
2. Gliconeogeneza din proteine, respectiv aminoacizi glicoformatori, este asigurată în special în diabet și în timpul tratamentului cu hormoni corticoizi hiperglicemianți.

O parte din aceștia (acid aspartic, alanină, serină, glicocol, cisteină, acid glutamic, prolină, arginina și histidina) în catabolism (transaminare) duc la acid oxalacetic sau acid piruvic, cetoacizi care apar în timpul degraderii glucidelor.

O altă parte (valina, izoleucina, treonina și metionina) pot duce la formarea de glicogen prin intermediul acidului propionic. Acesta, printr-o reacție de activare, în prezența HS-CoA și a ATP duce la formarea de propionil-CoA. Enzima răspunzătoare fiind o tiokinază și ioni de Mg^{++} . Apoi, sub acțiunea propionil-CoA-carboxilazei, a cărei grupare activă este biotina, a CO_2 și ATP are loc activarea CO_2 și formarea de metilmalonil-CoA, izomerul D. D-metilmalonil-CoA este transformat în stereoisomerul L-metilmalonil-CoA sub acțiunea unei racemaze. Printr-o reacție de izomerizare, rezultă succinil-CoA, care prin intermediul ultimilor constituenți ai ciclului Krebs, conduce la fosfoenolpiruvat și deci posibilitatea de sinteză a glicogenului.



Schema generală a procesului de gliconeogeneză din acizi aminați este următoarea:



3. Gliconeogeneza din lipide, nu are loc decât pentru fragmentul de glicerină. El este fosforilat sub acțiunea unei glicerokinaze și în prezența de ATP în acid glicerofosforic, care se transformă ulterior în dihidroxiacetonfosfat, trioză care se poate transforma ușor în glucoză.

Gliconeogeneza din acizi grași, reprezintă o cale neeconomică, deoarece utilizarea lor în acest proces, presupune degradarea acestora cu eliberare de acetyl-CoA, care ulterior prin ciclul Krebs ajunge la CO_2 și H_2O . Atomul de C din CO_2 rezultat din această adădere completă, prin cuplare cu fragmente cu doi atomi de carbon,

formează acid piruvic, participând astfel la formarea de glucoză.

Ficatul este singurul organ care are o astfel de funcție; substratele rezultate din catabolismul glucidelor, proteinelor și lipidelor constituind un fond metabolic ce servește la sinteza glicogenului, sursa cea mai mobilă și directă a glucozei sanguine.

Glicogenogeneza, prezintă diferite grade de intensitate în funcție de starea normală sau patologică.

În cazul dezvoltării ontogenetice, glicogenoneogeneza este absentă în ficatul fetal, apărând în primele stadii de viață postnatală. Aceasta înseamnă că organismul, în viața postnatală nu-și mai poate asigura sinteza de glicogen pe seama glucozei, datorită unui aport insuficient prin alimentație, asigurându-și rezerva de glicogen pe seama glicogenoneogenezei. Acest comportament ontogenetic îmbracă caracterul unui proces adaptativ.

În condițiile unui regim alimentar echilibrat, intensitatea acestui proces este menținută la un nivel bazal. Dacă regimul alimentar este bogat în lipide și proteine și sărac în glucide, glicogenoneogeneza crește în intensitate ca și în inanție.

La un diabetic, intensitatea glicogenoneogenezei este mult crescută, fiind independentă de aportul în glucide; factorii care declanșează această stare patologică, fără justificare biologică, sînt fie lipsa insulinei, fie excesul de glucocorticoizi care se pare că acționează prin intermediul unui mecanism de control genetic al enzimelor glicogenoneogenezei.

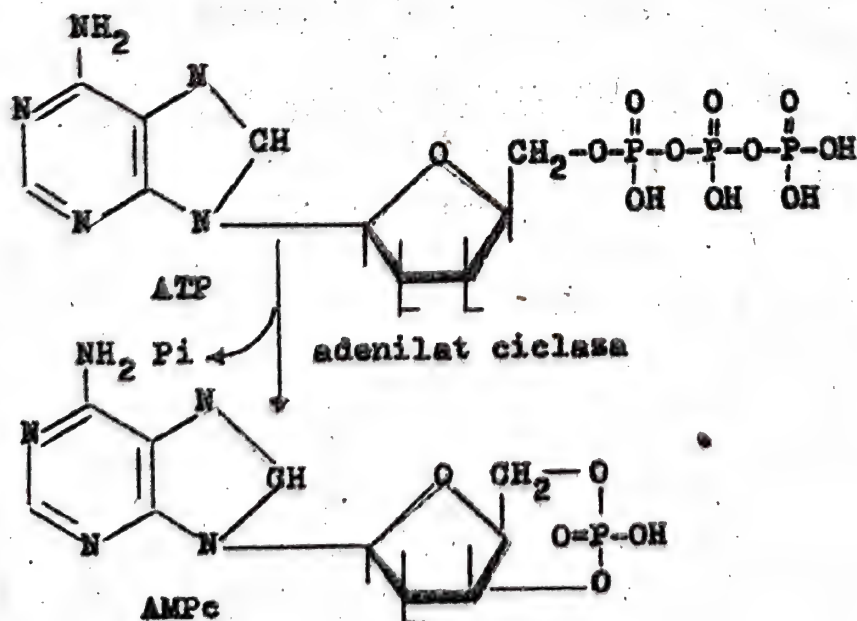
Reglarea metabolismului glucidic.

La reglarea metabolismului glucidic participă două procese strâns legate între ele: reglarea la nivel celular și reglarea hormonală a glicemiei.

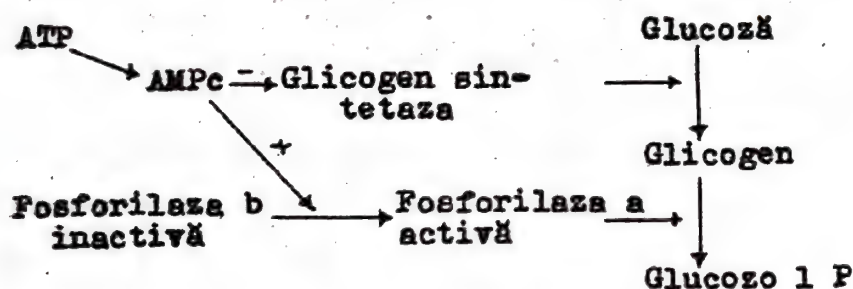
Reglarea la nivel celular, se realizează prin reglarea enzimatică care îmbracă trei aspecte: inducția și represia enzimelor, transformarea unei enzime dintr-o formă inactivă într-o formă activă și modificarea afinității enzimelor față de substrat.

Inducția sau represia enzimelor. Glucoza și insulina induc sinteza unor enzime implicate în metabolismul glucozei (glucokinaza, fosfofructokinaza, piruvatkinaza, etc) sau în sinteza glicogenului (glicogensintetaza). În același timp, glucoza și insulina represează sinteza enzimelor din procesul gliconeogenezei (piruvat carboxilaza, PEP-carboxilaza). Sinteza enzimelor gliconeogenezei este îndusă de hormoni glicocorticoizi și foame.

Conversia formei inactive a unei enzime în forma ei activă. Fosforilaza, care catalizează desprinderea unui rest de glucoză din glicogen, se găsește sub formă de fosforilază b inactivă, care sub acțiunea unui stimul hormonal (adrenalină, glucagon) mediat de sistemul adenilatciclază-AMPe, trece în fosforilază a, activă.



De fapt adrenalina acționează prin activarea adenilatciclazei care determină sinteza de AMPc, iar aceasta la rândul său activează fosforilaza. Procesul este mult mai complex, în sensul că AMPc se leagă de o fosforilază-kinază-kinază (o kinază secundară) care determină activarea fosforilaz-b-kinazei; aceasta la rândul ei catalizează trecerea fosforilazei b inactive în fosforilază a activă. Schematic reglarea sintezei și degradarea glicogenului se prezintă astfel:



Activarea fosforilazei și inactivarea glicogensintetazei se petrec în același timp, ceea ce înseamnă că degradarea și sinteza glicogenului nu se petrec în același timp, fapt ce constituie un important aspect al reglării metabolismului glicogenului.

Coordonarea celor două procese metabolice este asigurată în primul rând prin faptul că ambele sunt sensibile la concentrația celulară de AMPc, iar în al doilea rând prin aceea că ambele căi sunt dependente de aceeași enzimă - proteinkinaza -.

Piruvatdehidrogenaza, este dependentă de ATP. Dacă concentrația de ATP este mare, PDH este fosforilată printr-o reacție catalizată de PDH-kinaza, formă sub care ea este inactivă. Reactivarea PDH este catalizată de piruvatdehidrogenaza-fosfatază, care catalizează îndepărtarea hidrolitică a grupei fosfat inhibitoare. Această reacție este puternic stimulată de prezența ionilor de calciu și de concentrația crescută de ADP. Atât kinaza cât și fosfataza intră în structura complexului PDH și funcționează ca subunități reglatoare.,

Izocitricodehidrogenaza, este activată de ADP care determină dimerizarea enzimei, formă sub care ea este activă. NADH-ul inhibă activitatea enzimatică deoarece produce scindarea dimerului în două subunități monomere inactive.

Izocitricodehidrogenază \xrightarrow{ADP} Izocitricodehidrogenază
 inactivă NADH activă

Modificarea afinității enzimei pentru substrat, se produce prin atașarea unui compus pe suprafața apoenzimei. Aceasta duce la modificarea conformației proteinei, împiedicând fixarea substratului și deci modificând viteza reacției catalizate (efect alosteric).

Modificarea activității enzimatice va avea drept urmare modificarea fluxului metaboliților în calea respectivă de degradare. Astfel piruvat carboxilaza este activată alosteric de acetyl-CoA. Acetyl-CoA se formează din piruvat și pentru deplasarea ei mai departe este necesar acidul oxalacetic, de aceea ea va stimula sinteza acestuia din piruvat sub acțiunea piruvat carboxilazei. Activitatea piruvat carboxilazei de către acetyl-CoA formată din oxidarea acizilor grași ar ajuta la explicarea efectului acizilor grași liberi în stimularea gliconeogenezei.

Fosfofructokinaza, ocupă o poziție cheie în reglarea glicolizei. Ea este inhibată de către citrat și ATP și activată de AMP. În ficat sub acțiunea adenilatciclazei are loc reacția: $ATP + AMP \rightleftharpoons 2 ADP$

Când ATP-ul este utilizat în procese consumatoare de energie concentrația de AMP și ADP va crește și în cazul în care concentrația citratului este scăzută, activitatea fosfofructokinazei va fi stimulată. Invers, când concentrația de ATP este crescută, fosfofructokinaza va fi inhibată iar glicoliza va fi reprimată. Acest mecanism poate regla fluxul produșilor glicolizei înainte ca aceștia să intre în ciclul lui Krebs.

Reglarea hormonală a glicemiei. Glucoza din sânge provine din glucide alimentare, prin degradarea glicogenului hepatic (glicogenoliză) și alți compuși (aminoacizi glucoformatori, glicerol precum și alți produși de degradare ai glucozei cum este acidul lactic).

Celulele țesuturilor extrahepatice nu sînt permeabile pentru glucoză; acest fapt constituie principalul factor care reglează pătrunderea glucozei în aceste celule. Membrana celulei hepatice este permeabilă pentru glucoză și din acest motiv pătrunderea glucozei și eliberarea ei din glicogenul hepatic sînt catalizate de activitatea

unor enzime cu rol limitant. Activitatea acestor enzime este dependentă de prezența unor hormoni cu acțiune hipoglicemiantă (insulina) și hiperglicemiantă (adrenalina, glucagonul, cortizonul, ACTH-ul și hormonul de creștere).

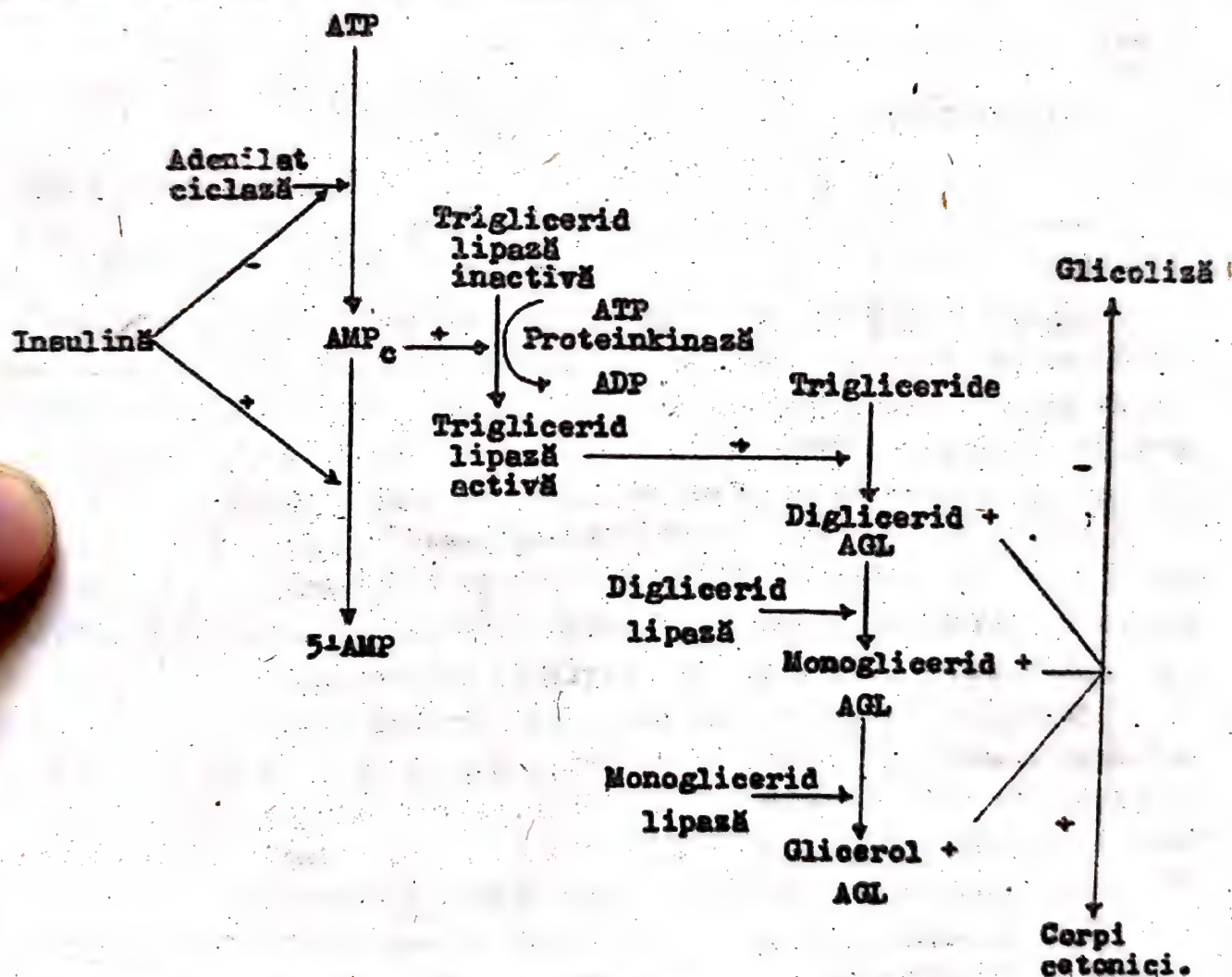
Insulina este secretată de celulele beta ale insulelor lui Langerhans din pancreas. Secreția ei este stimulată de o serie de factori cum ar fi: concentrația glucozei din sânge (creșterea glicemiei determină creșterea secreției de insulină) unii aminoacizi (leucina, arginina) unii agenți beta adrenergici, factori intestinali (gastrine, pancreozimina, secretina) hormoni hipoglicemianți (ACTH, glucagon, hormoni glicocorticoizi) produc creșterea secreției de insulină atât prin hiperglicemia determinată cât și printr-o acțiune directă asupra celulelor beta din pancreas. Unii din acești factori (adrenalina, glucagonul) acționează prin intermediul celui de al doilea mesager (AMPc).

Prin creșterea secreției de insulină sau prin administrarea ei se produce scăderea glicemiei, creșterea glicogenului hepatic, scăderea acizilor grași liberi din sânge, scăderea sintezei corpiilor cetonici, creșterea coeficientului respirator, scăderea fosfaților anorganici din sânge, scăderea potasiului seric, scăderea nivelului aminoacizilor din sânge și creșterea sintezei de NADPH.

La nivelul mușchilor și țesutului adipos, insulina favorizează pătrunderea glucozei prin membrana celulară, stimulând toate căile de utilizare a glucozei (depozitarea glicogenului, suntul pentozofosforic, având ca rezultat creșterea producerii de NADPH, creșterea consumului de oxigen și formarea de CO_2) creșterea sintezei de acizi grași, etc.

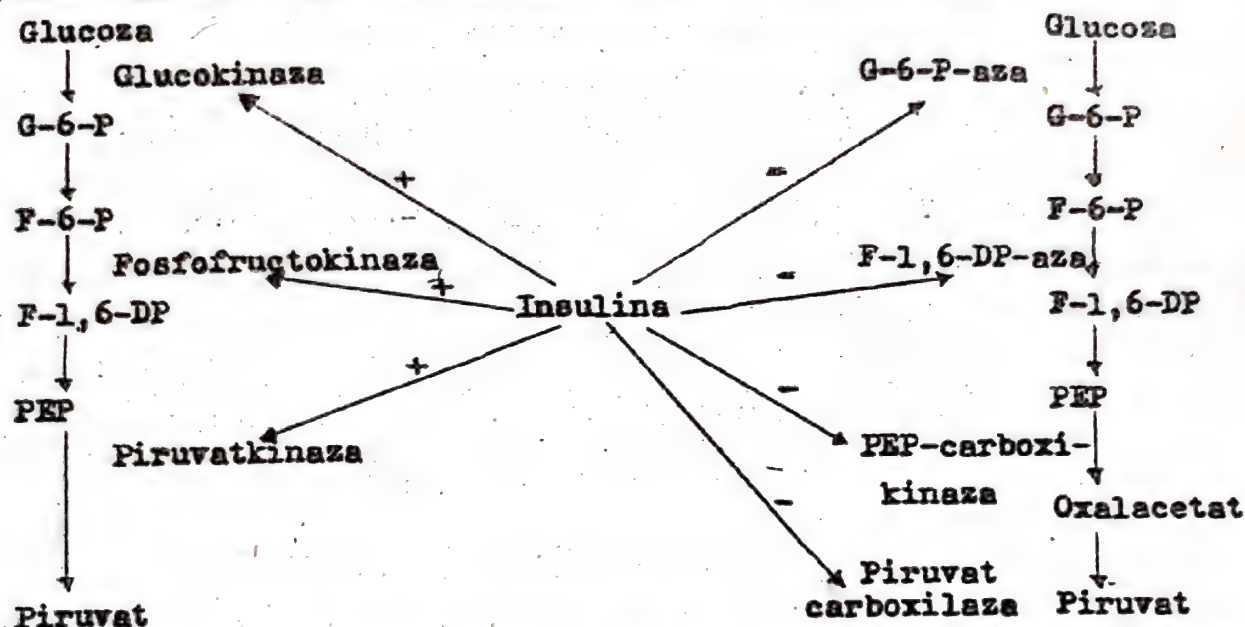
Pătrunderea crescută a glucozei în țesutul adipos, favorizată de insulină, duce la o producție accelerată de alfa-glicerofosfat, ceea ce facilitează esterificarea de acizi grași și depunerea de trigliceride în celulele adipoase, iar nivelul acizilor grași liberi din celulele adipoase va scădea. Acest efect este foarte important deoarece acumularea de acizi grași liberi favorizează sinteza corpiilor cetonici, stimularea gliconeogenezei și blocarea glicolizei.

Insulina produce scăderea mobilizării de acizi grași liberi și prin scăderea concentrației de AMPc din celulele adipoase, compus care stimulează lipoliza. Scindarea legăturii acizi grași glicerol din poziția alfa se realizează prin intervenția trigliceridlipazei a cărei activitate este controlată de numeroși hormoni. AMPc, prin intermediul proteinkinazei, convertește lipaza inactivă în forma sa activă și la rândul ei scindează primul acid gras și probabil și pe al doilea din structura trigliceridului.



Insulina poate interveni la nivelul țesutului adipos și prin acțiunea ei directă asupra unor enzime. Astfel ea produce activarea hexokinazei, enzimă care catalizează fosforilarea glucoczei. În ficat insulina are rol în inducerea sintezei de enzime cu rol în degradarea

glucidelor (GK, FFK, PK) și represia simultană a enzimelor cu rol în gluconeogeneză (piruvat carboxilaza, PEP-carboxilaza).



Hormonii cu efect hiperglicemiant. Hormonul de creștere, secretat de hipofiza anterioară are acțiune antagonistă insulinei. Secreția de hormon este stimulată de hipoglicemie. Acțiunea constă în scăderea utilizării periferice a glucozei și stimularea gluconeogenezelor. Hormonii glucocorticoizi sunt secretați în urma stimulării cu ACTH (secreția lui este declanșată de hipoglicemie). Acești hormoni produc o creștere a catabolismului proteic și o stimulare a sintezei de enzime cu rol în gluconeogeneză, producând astfel o creștere a depunerii glicogenului în ficat și creșterea glicemiei.

Adrenalina secretată de medulosuprarenală acționează prin activarea glicogenolizei în ficat. Glucagonul, produs de celulele alfa ale insulelor lui Langerhans din pancreas are acțiune asemănătoare cu a adrenalinei. Adrenalina și glucagonul acționează prin intermediul sistemului adenilatciclază-AMPC asupra fosforilazei.

Rolul sistemului nervos. Sistemul nervos intervenind în toate reacțiile de stress și în activitatea glandelor cu secreție internă, intervine indirect și în reglarea metabolismului glucidic.

Tulburările metabolismului glucidic

Prin noțiunea de glicemie se înțelege concentrația în limite fiziologice a glucozei din sânge, care este cuprinsă între 0,9 - 1,10 g %. Când cantitatea de glucoză scade sub această valoare, avem hipoglicemia, iar creșterea peste aceste limite fiziologice se numește hiperglicemie. Aceasta este însoțită de glucozurie, când valoarea glucozei în sânge a depășit 1,7 g %, cifră ce reprezintă pragul renal de eliminare a glucozei. Variațiile glicemiei se pot datora unor cauze fiziologice sau pot fi modificări patologice tranzitorii sau permanente.

Hipoglicemia fiziologică poate fi întâlnită în inanție, mal-digestie, malabsorbție. O stare de carență glucidică nu poate fi întâlnită. În urma inanției apar o serie de fenomene reactive ca reducerea utilizării periferice a glucozei, creșterea gliconeogenezei și apariția de corpi cetonici ca urmare a metabolismului crescut a acizilor grași mobilizați din depozite în vederea acoperirii nevoilor energetice.

Hiperglicemia fiziologică apare în urma unui aport alimentar bogat în glucide, dar și în stările emoționale.

Variațiile patologice tranzitorii apar după gemoragii, intoxicații cu adrenalină, morfină, cafeină, stricnină și oxid de carbon, precum și în meningite, encefalite, emoția cerebrală sau tumori cerebrale.

Diabetul este o afecțiune prin excelență biochimică, ce se caracterizează prin hiperglicemie permanentă, glicozurie, acidoză și cetonurie, la care se mai adaugă poliuria, polifagia, uneori bulimia, precum și alte tulburări care interesează toate metabolismele. Simptomul inițial este hiperglicemia, ca urmare a lipsei de insulină, care, dacă depășește pragul renal, este însoțită de glicozurie ce atrage după sine poliuria, adică eliminarea unei cantități mari de urină. Drept consecință a poliuriei este ingestia de cantități mari de apă, adică polidipsia. În urma neutilizării și eliminării glucozei, apare o foamă permanentă care necesită ingerarea unor cantități mari de alimente, este polifagia. În afară de meta-

bolismul glucidic, mai este interesat și metabolismul lipidic și protidic. Corpii cetonici (acetona, acidul acetilacetic și acidul β -hidroxibutiric) sînt o consecință a unui metabolism lipidic perturbat; apar cînd hiperglicemia este sub glicemia critică. De aici și conduita terapeutică potrivit căreia nu trebuie să coborîm glicemia, prin administrare de insulină, sub glicemia critică.

Cînd pragul renal de eliminare a glucozei este coborît, avem diabetul renal, care se traduce prin glicozurie și prin absența completă a celorlalte semne ale diabetului.

Enzimopatii ale metabolismului glucidic.

Tulburările metabolismului intermediar al glucidelor se datoresc unor defecte în activitatea unor enzime specifice, care pot fi dobîndite sau congenitale. Ele sînt răspunzătoare de producerea unor afecțiuni dintre care cele mai importante sînt glicogenozele, tulburările congenitale ale monozaharidelor (glucoză, fructoză și galactoză) și mucopolizaharidoze.

Glicogenozele sau polycariile glicogenice se datoresc unui deficit parțial sau total în activitatea enzimelor implicate în sinteza sau degradarea glicogenului, avînd drept consecință acumularea de glicogen în unele țesuturi sau organe: ficat, inimă, rinichi și mușchi. Ele pot fi generalizate sau localizate numai la un țesut sau organ.

Mucopolizaharidozele, formează o grupă de maladii ereditare care se caracterizează prin deficit în activitatea unui sistem enzimatic implicat în degradarea mucopolizaharidelor. Ca urmare are loc o acumulare de mucopolizaharide incomplet degradate în unele țesuturi și urină, însoțită de simptome clinice specifice.

Fructozuria - în afară de cea alimentară, care este tranzitorie, - se datorește fie unui defect în activitatea fructokinazei fie a fructaldolazei. În primul caz, intoleranța la fructoză este totală, fructoza nu mai este transformată în fructoză-1-P, fiind eliminată în urină sub formă de fructoză liberă. Această afecțiune nu este sensibilă la insulină. Este o afecțiune benignă, care nu prezintă nici un simptom.

Deficitul în fructoaldolază se traduce printr-o acumulare de fructozo-1-P. Este o afecțiune congenitală, familială.

Galactozemia congenitală este o dezordine metabolică manifestată la copii și caracterizată prin incapacitatea de utilizare a galactozei, care se acumulează în plasmă și prin eliminare în urină. Ea apare imediat după naștere, odată cu începerea alimentației cu lapte. Dacă laptele - deci sursa de galactoză - este înlăturat din alimentație, ameliorarea simptomelor se face rapid, dacă nu, atunci se agravează, afecțiunea fiind însoțită de toate simptomele caracteristice, sfîrșind cu apariția unei cataracte bilaterale și întîrzieri mintale.

Administrarea de galactoză la copii galactozemici, antrenează acumularea de galactoză-1-P în hematii spre deosebire de cei normali la care acest proces nu are loc. Acumularea se datorește absenței congenitale a enzimei galactozo-1-P uridiltransferaza. În această afecțiune, se poate efectua conversia galactozei în galactoză-1-P, dar nu și incorporarea acestuia în derivați uridinnucleotidici. În aceste condiții galactoză se acumulează în țesuturi. Celelalte enzime implicate în metabolismul galactozei sînt active în limite normale. Numai uridiltransferaza prezintă defecte de activitate în ficat, cristalin, hematii și leucocite. S-a constatat că părinții copiilor galactozemici au o activitate uridiltransferazică în eritrocite, inferioară subiecților normali.

Galactozemia este deci o maladie congenitală, probabil datorită unei mutații, afectînd o singură enzimă din metabolismul galactozei.

Cînd subiecții galactozemici, ating o vîrstă adultă, capătă o oarecare capacitate de a utiliza în parte galactoză ingerată, prin una sau mai multe căi care nu implică transformarea galactozo-1-P în UDP-galactoză. La adultul galactozemic, o parte din galactoză ingerată nu apare în urină ci se constată o eliminare de acid glucuronic, galactoză fiind și ea un precursor a acestuia.

LIPIDE

Lipidele sînt substanțe organice, larg răspîndite în celula vie, caracterizate prin eterogenitatea structurii și a proprietății principalilor constituenți. Sînt complet insolubile în apă și solubile în solvenți organici, diferitele tipuri de lipide deosebindu-se prin gradul lor de solubilitate în diferiți solvenți.

Lipidele, pot fi împărțite după mai multe criterii. Astfel, din punct de vedere funcțional se impart în:

- lipide de rezervă, care se găsesc în țesutul adipos
- lipide citoplasmatic, ce pot varia numai în funcție de natura țesutului,

Din punct de vedere chimic, lipidele sînt esteri ai polialcoolilor cu acizi grași superiori. Ele conțin în structura lor pe lîngă C,H,O și N,P, sau S.

Studiul lipidelor presupune cunoașterea în primul rînd a componentelor, adică a acizilor grași și alcoolilor corespunzători.

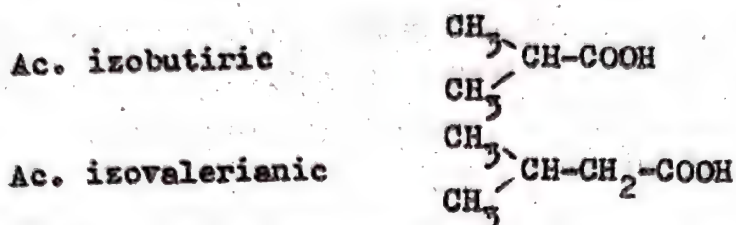
Acizii grași din structura lipidelor sînt saturați (cu catenă liniară și ramificată), nesaturați (cu una sau mai multe duble legături), acizi ciclici și oxiacizi sau acizi grași hidroxicili (saturați și nesaturați).

Acizii grași cu catenă liniară sînt cu patru pînă la 30 atomi de carbon, fiind cu un număr par la cei mai mulți acizi din grăsimile naturale. Mai frecvent în structura lipidelor de origine animală și vegetală se întîlnesc acizii: oleic, palmitic și stearic.

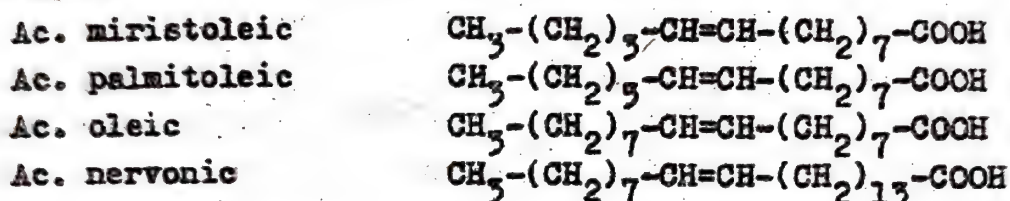
Acizii grași saturați cu catenă liniară mai importanți sînt:

Ac. butiric	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$
Ac. capronic	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$
Ac. caprilic	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$
Ac. caprinic	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$
Ac. lauric	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$
Ac. miristic	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$
Ac. palmitic	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$
Ac. Stearic	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$
Ac. arahidic	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{COOH}$
Ac. behenic	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{COOH}$
Ac. lignoceric	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{22}-\text{COOH}$

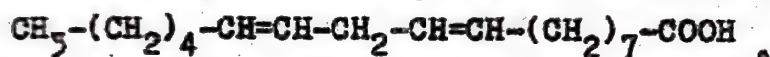
Acizii grași saturați cu catenă ramificată, mai răspândiți în natură sînt:



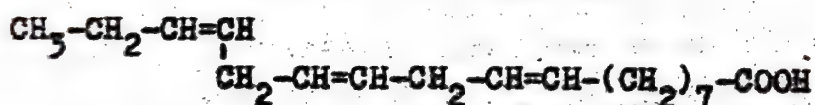
Acizii grași nesaturați mai importanți cu o singură dublă legătură sînt:



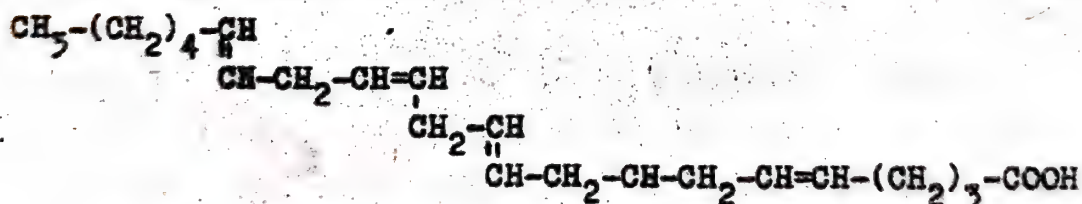
Acizii grași nesaturați cu mai multe duble legături sînt:



Ac. linolic sau linoleic

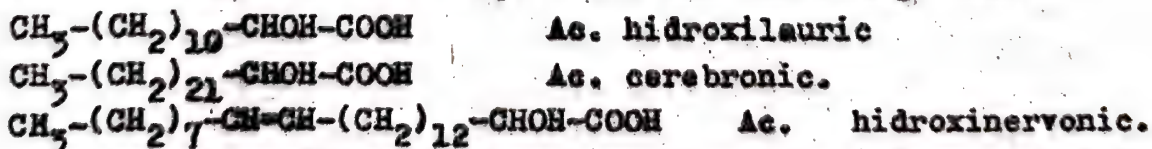


Ac. linolenic

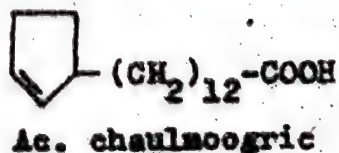
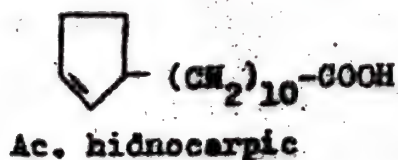


Ac. arahidonic.

Oxiacizii au pe lîngă gruparea carboxilică și una sau două grupări hidroxilice. Dintre aceștia cei mai importanți sînt:

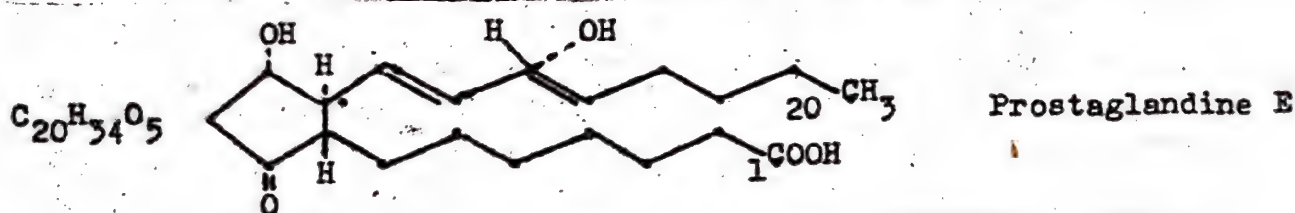


Acizii grași ciclici întîlniți mai des în structura grăsimilor sînt:



Prostaglandinele sînt acizi grași ciclici care se găsesc în lichidul seminal și în veziculele seminale; au activitate hormonală, micșorează presiunea arterială, excită musculatura netedă (uterină și intestinală). Au de asemenea acțiune inhibitorie asupra cedării de acizi grași din țesutul adipos (cedarea de acizi grași fiind stimulată de adrenalină și glucagon).

În structura lor intră acizi grași cu 20 atomi de carbon, avînd în moleculă un ciclu pentanic între C_8 și C_{12} , apoi două grupări OH la C_{11} și C_{15} iar la C_9 are o grupare cetonică.



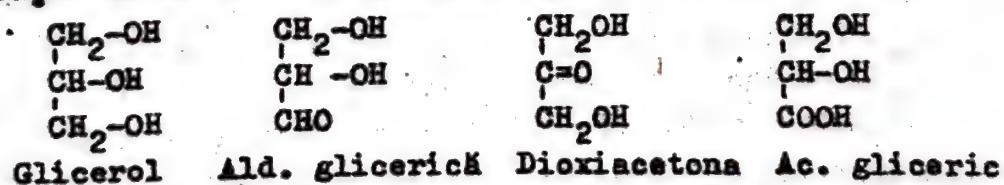
Alcoolii din structura lipidelor.

Alcoolii monohidroxilici, care se găsesc în special în cerurile naturale provin din acizii grași superiori. De ex. alcoolul cetilic $CH_3-(CH_2)_{14}-CH_2OH$ este corespunzător acidului palmitic, iar alcoolul stearyllic $CH_3-(CH_2)_{16}-CH_2OH$ acidului stearic.

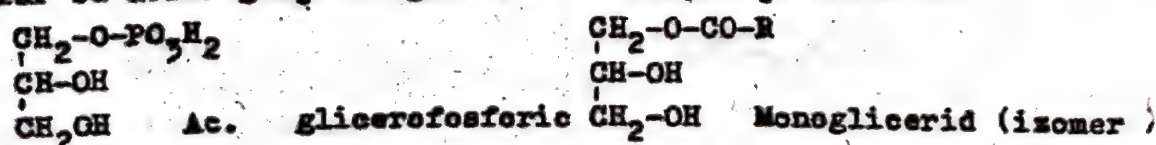
Alcooli, cu mai multe grupe hidroxil ($-OH$) mai importanți sînt:

glicerolul (glicerina) este un corespondent de bază al grăsimilor simple în structura cărora intră sub formă de esteri cu acizii grași (gliceride), esterul acidului fosforic (glicerofosfatul).

Din punct de vedere biochimic o importanță deosebită o au producții de oxidare ai glicerolului:



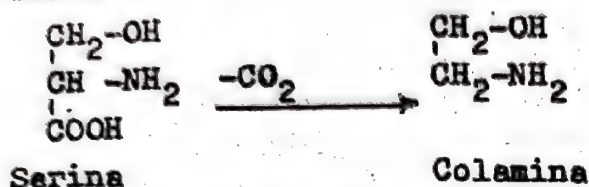
Esterificarea glicerolului cu H_3PO_4 conduce la esteri fosforici iar cu acizi grași la gliceride (simple și mixte):



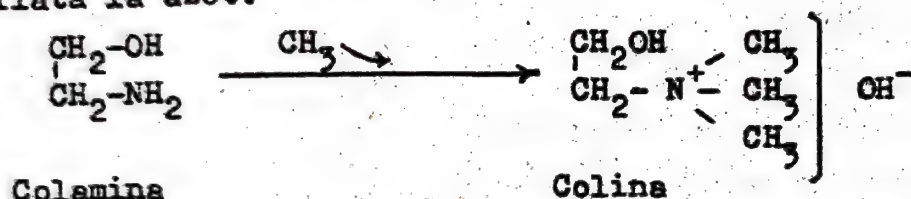
Aminoalcooli

Dintre componentele glicerofosfolipidelor avem următorii aminoalcooli mai importanți:

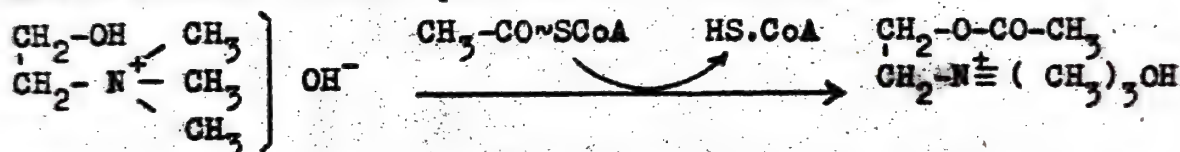
colamina sau etanolamina, care se formează prin decarboxilarea serinei.



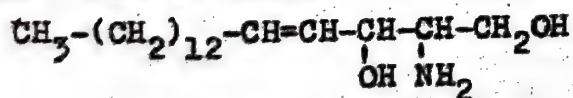
colina este o bază cuaternară de amoniu a colaminei complet metilată la azot.



Esterificarea colinei poate duce la acetilcolină.



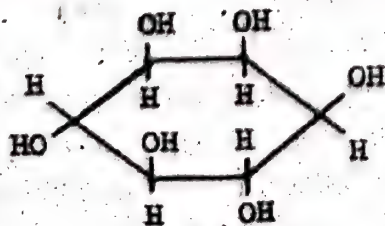
Sfingozina este un aminoalcool superior, dihidroxilat, nesaturat, care intră în structura lipidelor complexe. Funcția de alcool secundar din molecula sfingozinei este liberă în sfingolipide iar funcția de alcool primar este legată de fosforilcolină (în sfingomielină) sau de o oză (în cerebrozide)



Sfingozina

Alcooli ciclici

Cel mai des alcool ciclic întâlnit este inozitolul care intră în structura inozitolfosfatidelor.

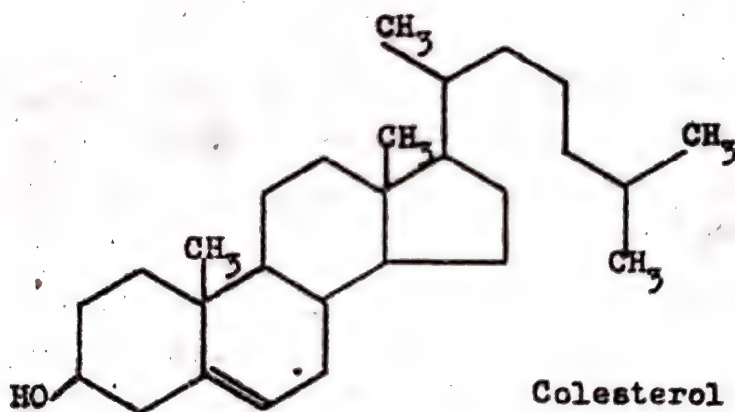
Inozitol (Esterificat cu H_2PO_4 formează ac. fitic. ⁴)

Sterolii.

Sînt substanțe care au una sau mai multe grupări -OH fixate de un inel ciclopentano-perhidro-fenantrenic. Se pot găsi și sub formă de esteri ai acizilor grași formînd steride. Sterolii sînt formați dintr-un nucleu alcătuit din trei cicluri hexagonale condensate de tip fenantrenic și unul pentagonal.

Toți sterolii conțin o grupare -OH secundară, la C_3 o dublă legătură Δ^5 . Gruparea OH din colesterol este orientată la fel și catena laterală legată la C_{17} și cele 2 grupări metil angulare.

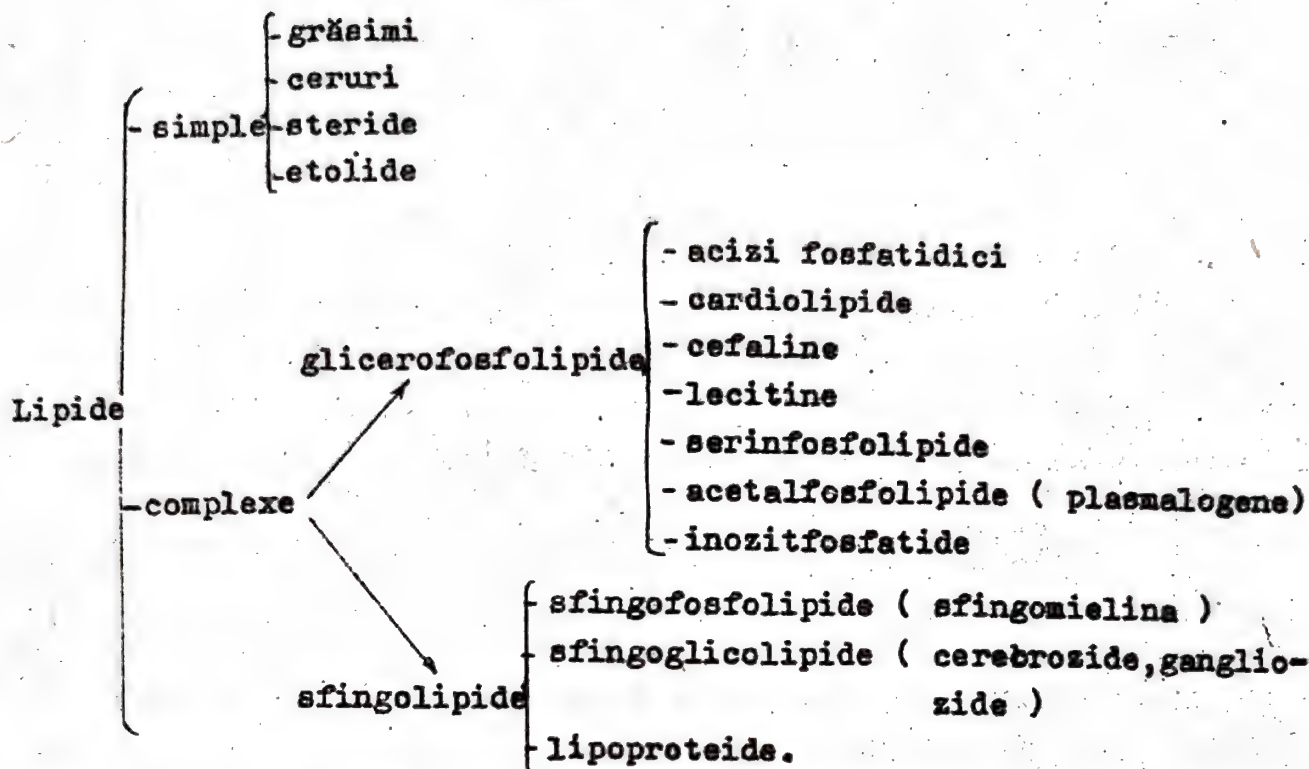
Cei mai importanți steroli din țesuturile animale sînt: colesterolul și coprosterolul.



Colesterol

În ceea ce privește clasificarea lipidelor nu există un criteriu unic de împărțire a acestora. În general, lipidele sînt clasificate în lipide simple și lipide complexe. Lipidele complexe la rîndul lor se împart în funcție de alcoolul esterificat cu acizi grași și în acest caz întîlnim o categorie de lipide care au în structura lor glicerolul (glicerofosfolipide) și o altă categorie în structura căreia intră sfingozina (sfingolipide).

După componenta în fosfor lipidele mai pot fi clasificate în fosfolipide și glicolipide.

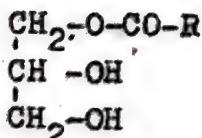


Lipidele simple

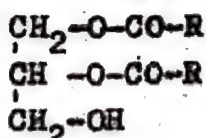
Grăsimile.

Grăsimile neutre sau gliceridele sînt esterii glicerolului cu acizii grași. Cele mai răspîndite gliceride sînt trigliceridele din țesutul animal și vegetal.

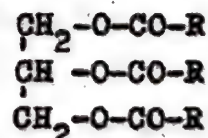
Glicerolul sau glicerina se poate esterifica cu una, două sau trei molecule ale aceluiași acid gras. Cînd se esterifică cu trei molecule ale aceluiași acid gras, formează trigliceride simple; iar cînd fiecare din cele trei grupe -OH ale glicerolului se esterifică cu un alt acid gras, formează trigliceride mixte.



Monoglicerid



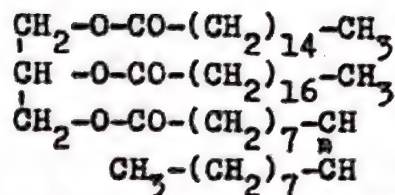
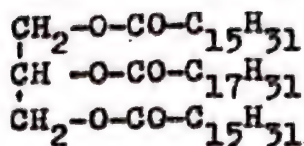
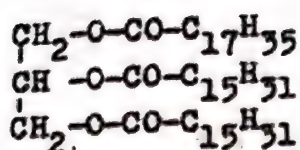
Diglicerid



Triglicerid simplu

Cel mai des se întîlnesc trigliceride simple de tipul tripalmitinei sau tristearinei.

În gliceridele mixte, glicerina esterifică cu doi sau trei acizi grași diferiți, formînd compuși cu forme izomere, după poziția ocupată de acidul gras în molecula glicerolului.



Stearodipalmitina Stearodipalmitina Palmito-stearo-oleină
(formă asimetrică) (formă simetrică)

Cînd glicerolul este esterificat cu trei molecule de acizi grași diferiți, pot exista trei forme izomere.

Proprietăți fizice

Dintre proprietățile fizice ale grăsimilor, mai importante sînt:

-emulsionarea- grăsimile au proprietatea de a se desface în picături mici. Stabilizarea emulsiilor se face prin adăugarea de săruri biliare, acizi biliari, proteine (numiți agenți emulsionanți). Pe această proprietate se bazează digestia și mecanismul de absorbție a grăsimilor.

-structura asimetrică a unor gliceride le conferă proprietatea optică.

Proprietățile chimice

Grăsimile se descompun în prezența aerului, prin oxidarea acizilor grași, formînd substanțe cu miros neplăcut și gust iute (oxiacizi, aldehide și cetode). Această oxidare este cunoscută sub denumirea de " rîncezirea " grăsimilor.

Grăsimile neutre pot hidroliza în prezența alcalilor sau a acizilor minerali cu formarea de glicerină și acid gras (reacție de saponificare)

Pentru caracterizarea grăsimilor se folosește, indicele de iod de saponificare și de aciditate.

Cerurile.

Ceridele (ceruri) se formează prin esterificarea unui alcool superior monovalent și un acid gras superior. Cerurile naturale sînt în general amestecuri de mai mulți esteri. Ele sînt larg răspîndite în regnul vegetal unde formează straturi de protecție la fructe și frunze și în regnul animal unde cele mai cunoscute sînt: ceara de albine, ceara solidă și lichidă din grăsimea de capot și lanolina.



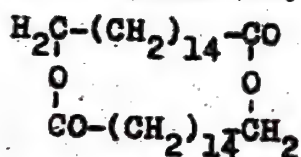
Ceara de albine, este un amestec de palmitat de miricil 33 % acizi superiori liberi 13,5 % și hidrocarburi 12 %. Lanolina, conține steroli în stare liberă sau esterificată. Ea prezintă proprietatea de a lega o cantitate mare de apă.

Steride.

Steridele sînt derivați ai sterolilor la care gruparea alcoolică este esterificată cu acizi grași superiori în special cu acid palmitic. Sînt substanțe insolubile în apă, foarte solubile în eter și cloroform. Cele mai importante steride sînt cele care au la bază colesterol și ergosterol.

Etolide.

Sînt lipide speciale ce se găsesc în ceara unor conifere, fiind formate prin esterificarea a două molecule de acid-alcool. Cele mai răspîndite etolide sînt cele ale acidului hidroxilauric și a acidului 16-hidroxi-palmitic.

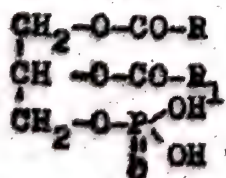


Etolid.

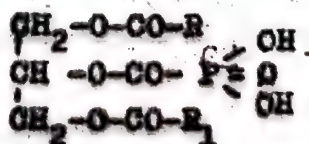
Lipide complexe.

Glicerofosfatide sau glicerofosfolipide, au o structură complexă, punînd în libertate prin hidroliză, glicerina, acizi grași superiori, acid ortofosforic iar unele din ele și o bază azotată, un aminoacid sau un alcool ciclic.

Acizii fosfatidici conțin în molecula lor, glicerină, acizi grași și un rest de acid fosforic. În funcție de poziția de fixare a restului de acid fosforic vom întîlni acizi alfa fosfatidici și beta fosfatidici



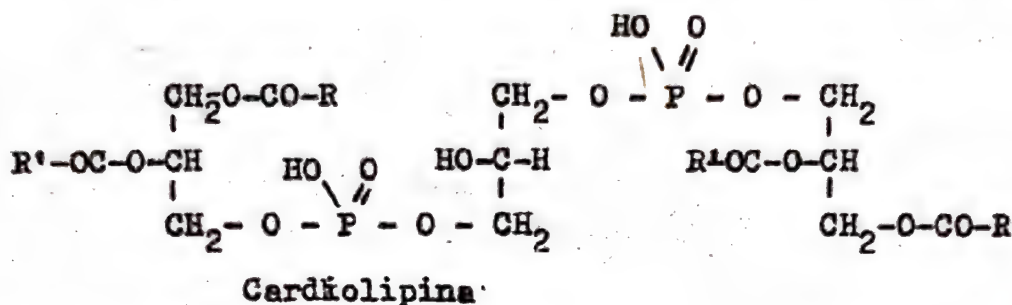
Ac. alfa glicero
fosforic



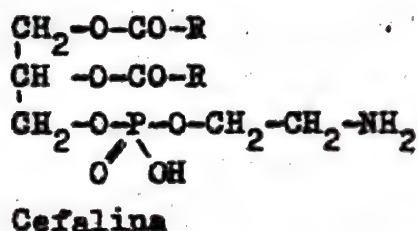
Ac. beta glicero
fosforic

Cardiolipina.

Este un fosfatid izolat din mușchiul cardiac, constituit din trei molecule de glicerol legate prin două molecule de acid fosforic.

Etanolaminfosfolipide (cefaline)

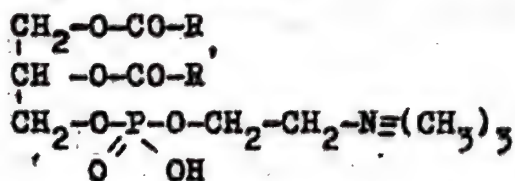
Componentele structurale ale cefalinelor sînt: glicerina, două molecule de acizi grași superiori, etanolamina și acidul fosforic.



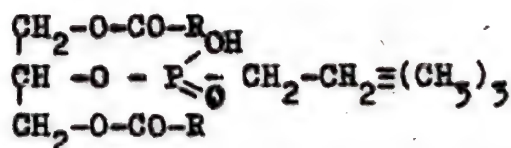
Se găsesc în țesuturile animale alături de lecitine. Prezintă proprietăți fizice, chimice și biologice asemănătoare cu a lecitinilor.

Colinfosfatidele (lecitinele)

Sînt cei mai răspîndiți în natură alături de cefaline. În structura lor intră glicerina, acizii grași, colina și acidul fosforic. Ele pot fi de tip alfa și beta în funcție de esterificarea cu acid fosforic în poziția alfa și beta. Datorită prezenței în moleculă a unui atom de carbon asimetric, colinfosfatidele naturale sînt optice active.



alfa colinfosfatid



beta colinfosfolipid

Serinfofolipide.

Acetalfosfatide, 5.

Inozitfosfatide.

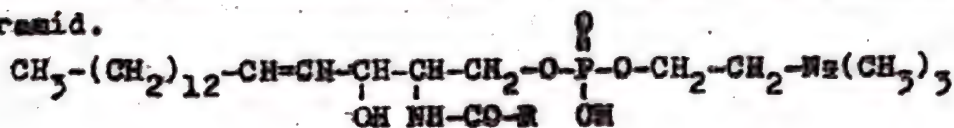
$$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R} \\ | \\ \text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{\bullet} \\ | \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{COOH}}{\overset{|}{\text{CH}}}-\text{NH}_2 \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH} = \text{CH} - \text{R} \\ | \\ \text{CH} - \text{O} - \text{CO} - \text{R}' \\ | \\ \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P}(\text{OH})(\text{O}) - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{array}$$
$$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-O-CO-R} \\ | \\ \text{CH-O-CO-R} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-O-P-O-} \end{array}$$

The diagram shows a glycerol backbone on the left, with three carbon atoms. The top two carbons are each bonded to an ester-linked fatty acid chain (-O-CO-R). The bottom carbon is bonded to a phosphate group (-O-P(=O)(OH)-), which is further connected to a hexagonal ring structure representing a sugar or nucleoside moiety.

Inositfosfolipid

Sfingozina, care reprezintă principala bază a sfingolipidelor, de natură animală se leagă prin grupare amidică de molecula unui acid gras (palmitic, lignoceric, nervonic) iar prin funcția alcoolului primar de acidul fosforic esterificat cu colina, formând astfel molecule de sfingolipid și anume sfingomielina.

Sfingozina esterificată cu un acid gras formează molecula de ceramid.



Sfingomielina

Sfingolipidele sînt substanțe insolubile în eter și alcool etilic la rece, dar solubile în benzen, acetat de etil și alcool la cald; sînt optic active.

Acizii grași care intră în compoziția sfingofosfolipidelor sînt acizi saturați (palmitic, stearic, behenic sau lignoceric) și acizi grași nesaturați (nervonic sau oleic).

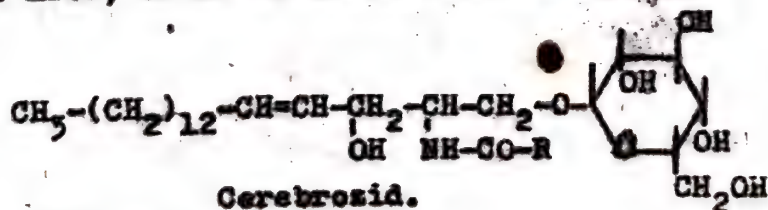
Glicolipide

Cerebrozidele nu au în structură acid fosforic, fiind constituite dintr-un acid gras, sfingozină și o hexoză, de obicei galactoză sau chiar glucoză. Legătura cu hexoza o formează gruparea alcoolică primară a sfingozinei.

Cerebrozidele se găsesc în cantitate mai mare în creierul vertebratelor, unde sînt reprezentate aproape exclusiv prin beta-galactozil-ceramide, a căror acizi grași au 24 atomi de carbon. În celelalte țesuturi animale, cerebrozidele sînt constituite din glucoză, care diferă între ele prin natura acidului gras. Astfel avem:

- cerazină în structura căreia intră ac. lignoceric
- cerebrona " " " ac cerebronic
- nervona " " " ac nervonic

Alături de acești acizi grași se pot găsi, însă în cantități foarte mici, acizi cu 23-26 atomi de carbon



Gangliozidele.

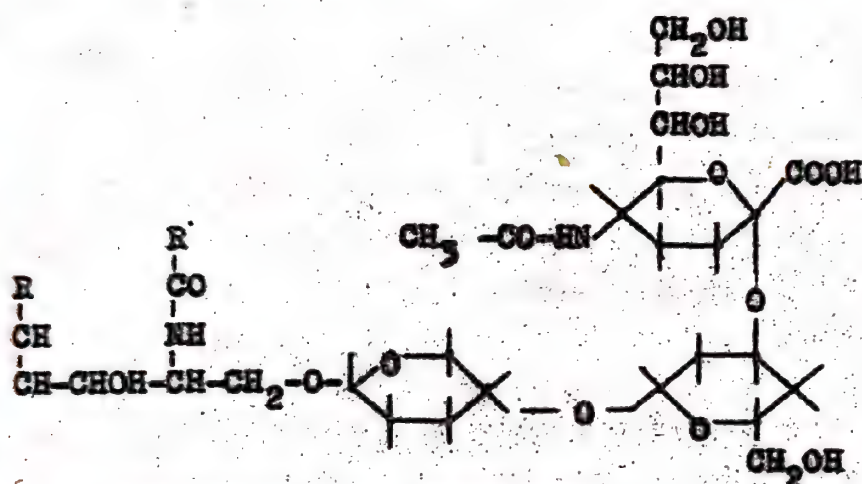
Cel mai complex grup de glicosfingolipide este grupul gangliozidelor, care se găsesc în cantitate mare în celulele ganglionare.

Structura lor este formată din: sfingozină, acizi grași, (deci

187

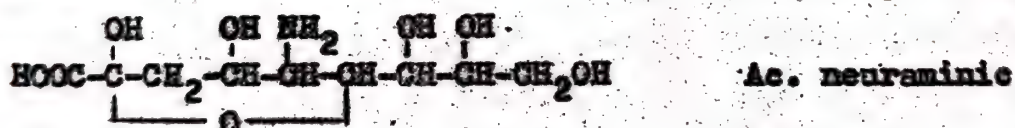
un ceramid) trei molecule de glucide (glucoză, galactoză și acid N-acetil neuraminic).

Diversele glicoside pot fi formate, mai ales cele din creierul uman, din amestecuri de ganglioside cu conținut variabil de acid stearic sau hexoze. Gangliosidele se mai numesc și mucolipide.



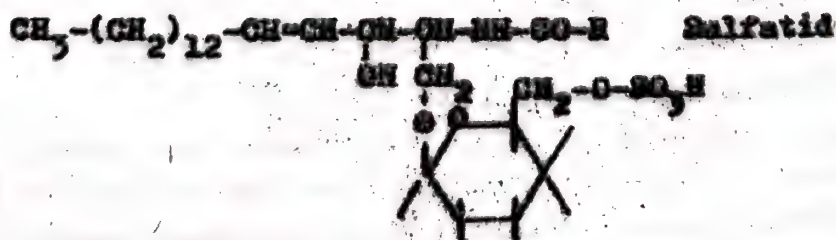
Structura unui gangliosid

Acidul sialic din gangliosidele umane este acidul N-acetil-neuraminic.



Sulfatide.

Acestea sînt lipide complexe cu sulf, care pot fi considerate ca derivați ai cerebrozidelor, deoarece mai au față de acestea, o gruparea OH din poziția 6 a galactozei esterificată cu H_2SO_4 . Uneori pot conține în structură și fosfor.



METABOLISMUL LIPIDIC

Lipidele din organism provin din două surse: exogenă și endogenă. Originea exogenă este cea mai importantă din punct de vedere cantitativ. Ea este reprezentată de grăsimile conținute în diferite alimente care constituie regimul alimentar normal. Aportul necesar de grăsimi este de 75 g zilnic, adică în jur de 1,25 g pe kilocorp.

Organismul poate trăi cu un regim sărac în lipide, dacă se asigură un minimum de vitamine liposolubile și acizii grași indispensabili, ca acidul linoleic, linolenic și arahidonic.

Originea endogenă se datorește proprietății pe care o are organismul animal de a-și sintetiza o parte din grăsimile necesare din glucide și mai puțin din proteine.

Digestia lipidelor

Lipidele ajunse prin alimente în tractusul digestiv, suferă o serie de modificări fizico-chimice care au drept scop transformarea lor în produși de absorbție.

În cavitatea bucală, lipidele nu suferă nici o transformare chimică, deoarece în salivă nu se găsește nici un ferment care să acționeze asupra lipidelor.

În cavitatea gastrică, grăsimile gata emulsionate (din lapte și gălbenuș) sub acțiunea lipazei gastrice sunt scindate în acizi grași și glicerină.

În cavitatea intestinală, are loc principala digestie a lipidelor. Aici ele sunt supuse acțiunii combinate a lipazei pancreatice și a sărurilor biliare. Bioxidul de carbon rezultat din neutralizarea acidului clorhidric ajuns în intestin, de către bicarbonații din suc pancreatic, ajută la amestecarea chimului cu lipaza pancreatică și cu sărurile biliare, sub influența peristaltismului intestinal. Sărurile biliare, scad tensiunea superficială a grăsimilor, ducând la emulsionarea lor.

Grăsimile emulsionate suferă acțiunea lipazei pancreatice, care activată de sărurile biliare, scindează grăsimile neutre în glicerină și acizi grași. Scindarea unui triglicerid are loc succesiv rezultând mai întâi un diglicerid, apoi un monoglicerid și în sfârșit un acid gras și glicerină. Lipaza pancreatică, scindează prefe-

rențial, legăturile ester dintre acizii grași și funcțiile de alcool primar ai glicerinei. Ca urmare a acțiunii lipazei pancreatice 60 % din grăsimile neutre sunt hidrolizate.

Fosfatidele sub acțiunea lecitinazei, glicerofosfatazei și colinfosfatazei sunt scindate în glicerină, acizi grași, acid fosforic și colină. Colesteridele sunt hidrolizate în acizi grași și colesteryl sub acțiunea colesterolesterazei.

Rolul acizilor biliari în digestia lipidelor.

Acizii biliari pot fi considerați ca derivați ai acidului colanic. Aceștia sunt: acidul colic, dezoxicolic și litocolic. În bilă se găsesc sub formă de săruri de sodiu ai acizilor biliari, conjugați cu glicocolul sau taurina.

În digestia grăsimilor, bila joacă rol dublu; neutralizează pH-ul acid al chimului gastric și emulsionează grăsimile neutre.

Neutralizarea este posibilă, datorită sărurilor acizilor biliari care au reacție alcalină. Acțiunea emulsionantă se datorește proprietăților lor tensioactive. Acizii biliari se absorb pe suprafața picăturilor de grăsime, formând o peliculă foarte fină care împiedică contopirea lor. În timpul acesta, prin scăderea tensiunii superficiale la suprafața de contact dintre faza apă și faza grăsime, se produce instabilitatea picăturilor mari de grăsime și dispersia lor în picături foarte fine. Ca urmare are loc un contact mai strâns între lipază și grăsime și deci o sporire a activității ei.

Sărurile biliare prezintă un ciclu entero-hepatic. Ajunse în duoden, după ce-și îndeplinesc rolul lor, sunt absorbite, iar pe calea portă ajung din nou la ficat.

Absorbția lipidelor.

Procesul de absorbție al lipidelor are loc la nivelul vilozităților intestinale. În privința mecanismului de absorbție au fost emise mai multe ipoteze.

Ipoteza absorbției separate a acizilor grași și glicerinei, ajunge la concluzia că acizii grași se absorb sub formă de săpunuri, adică după ce au reacționat cu alcalii din suc pancreatic și biliar. Glicerina solubilă în apă este absorbită direct de către mucoasa intestinală.

Ipoteza, absorbției sub formă de complecși, susține că acizii grași superiori formează cu acizii biliari, complecși, numiți acizi coleinici. Aceștia sînt formați dintr-o moleculă de acid gras, unită cu două sau patru molecule de acizi biliari. La nivelul vilozităților intestinale, acizii coleinici se desfac din nou în acizi biliari și acizi grași. Acizii biliari eliberați pot servi la absorbția unor noi cantități de acizi grași, jucînd astfel rolul de cîrăuși.

Ipoteza partiției, susține absorbția grăsimilor sub formă de emulsie foarte fină, fără o prealabilă hidroliză a lor. Această emulsie stabilă la nivelul reacției mediului intestinal este un complex compus din săruri biliare, acizi grași, mono, di și trigliceride. Intr-adevăr, în sînge în urma digestiei și absorbției grăsimilor se observă prezența chilomicronilor (particole vizibile la ultramicroscop).

Dintre steride, cele de origine vegetală - fitosteridele - care intră în compoziția uleiurilor vegetale nu sînt absorbite și sînt eliminate odată cu materiile fecale. Colesterolul este absorbit în intestin numai în prezența bilei, cu care formează complecși solubili în apă.

În celulele epiteliului intestinal are loc resinteza lipidelor. Astfel acizii grași liberi, cu un număr mai mare de 10 atomi de carbon și glicerină, formează grăsimi neutre a căror compoziție este oarecum diferită de a celor ingerate. Acizii grași cu un număr mai mic de atomi de carbon, grăsimile resintetizate cît și cele absorbite fără vreo hidroliză prealabilă, trec spre partea opusă în capilarele venei porte (aproximativ 30 %) iar de aici pe calea venei porte ajung la ficat și apoi în întregul organism. În cea mai mare parte însă merg pe cale limfatică pentru a fi răspîndiți în întregul organism.

Lipidele din sînge.

Lipidele din sînge se găsesc în concentrație de 5-7 g %, din care grăsimi neutre 1,5 g %, lecitina 2 g %, colesterolul total 1,8 g %, iar restul acizi grași.

Lipidele prezente în ser, nu sînt sub formă de emulsie, deoa-

rece serul este perfect limpede, în afara perioadei de digestie. Această solubilitate este asigurată pe de o parte grație interacțiunii lipide-lipide, pe de altă parte existenței legăturilor cu proteinele. Aceste complexe lipoproteice, au primit denumirea de cenapse.

La ora actuală numeroase metode de fracționare, permit de a izola lipoproteinele. Separarea, folosește metoda precipitării, metoda electroforetică - migrarea în câmp electric - și ultracentrifugarea - repartiția în câmpul de gravitație.

Fracțiunile izolate prin aceste metoda sînt individualizate prin caracterele lor fizice și chimice. Astfel, fracțiunile izolate prin ultracentrifugare sînt și prezintă următoarele proprietăți:

- chilomicronii, posedă o densitate inferioară unității și în consecință au o constantă de flotație crescută. Ele sînt vizibile cu ochiul liber.

- beta lipoproteinele, sînt lipoproteine de densitate scăzută. Ele se divid în mai multe subfracțiuni prin ultracentrifugare.

- alfa lipoproteinele, de densitate crescută, se găsesc la partea inferioară, datorită densității superioare lui 1,21.

Fiecare grupă se caracterizează printr-o proporție echilibrată de lipide și protide. Beta lipoproteinele, au o compoziție care ilustrează complexitatea moleculelor. De formă sferică, de greutate moleculară de aproape 2,5 milioane, conțin 600 de molecule de colesterol liber, 1000-1200 molecule de colesteroide, 200 de molecule de gliceride și 600 molecule de fosfolipide, incluse în ochiurile unei rețele constituită din două lanțuri proteice, formate din 1250 de aminoacizi. Fosfolipidele cu poli hidrofili (colină și acid fosforic) și poli hidrofobi (lanțuri de acizi grași) servesc de liant între lipidele neutre și proteine. Lanțul hidrofob din interior este asociat stoichiometric moleculelor de colesterol. Polul hidrofil dirijat către exterior este unit prin legături electrovalente. Lipidele neutre, trigliceridele și steridele sînt mascate în interiorul miceliilor. Colesterolul ocupă un loc intermediar în această structură, el intervine în legăturile intermoleculare. Chilomicronii, deversați în circulația sanguină pe cale limfatică, au o durată de viață scurtă. Epurația lor se face la nivelul ficatului, țe-

cutul adipos, mușchi și plămâni. Sub acțiunea lipoprotein-lipazei sau factorul clarifiant, enzimă normal situată pe pereții capilarelor și activată de heparină, are loc hidroliza trigliceridelor din structura chilomicronilor iar acizii grași eliberați sînt fixați pe serum albumine.

Fiecare constituant al lipoproteinelor posedă propria sa semiviață, legată de rolul său fiziologic și de metabolismul său. Ea este de cîteva ore pentru trigliceride, de trei zile pentru fosfolipide, de o săptămîină sau mai puțin pentru colesterol. Semiviața părții proteice este în mod egal variabilă, de cîteva ore pentru proteinele pre-beta-lipoproteice și de două săptămîni pentru proteinele alfa-lipoproteice.

Rolul lipidelor în organism.

Lipidele îndeplinesc în organism un triplu rol: plastic, caloric și fizico-chimic.

Rolul plastic. Grăsimile în organism se găsesc sub formă de grăsime de rezervă, de constituție și de circulație. Grăsimea de rezervă, se află în special sub formă de panicul adipos, sub piele, mezenter, epiplon, etc. Ea îndeplinește un rol mecanic, apărînd organismul împotriva șocurilor și susținînd diferite organe și un rol fizic, fiind un factor principal pentru menținerea constantă a temperaturii corpului. Grăsimea de rezervă variază cu alimentația. În inaniție, aceasta se mobilizează pentru întreținerea organismului.

Grăsimea de constituție se află în țesuturi sub formă de lipoproteine numite cénapse. Ele se găsesc în proporții fixe la animalele din aceeași specie. În timpul inaniției, grăsimea de constituție nu variază în cantitate.

Grăsimea de circulație este formată din grăsimile neutre și lipoizi. Ea constituie lipemia. Lipidele din sînge variază foarte puțin la indivizii din aceeași specie, constituind constanta lipemică. Lipemia variază în timpul absorbției intestinale dar coeficientul lipemic, adică raportul dintre lipoide și acizi grași rămîne neschimbat.

Rolul caloric. Lipidele reprezintă materialul principal caloric. Un gram de grăsime eliberează 9 calorii. La copil nevoile



calorice sînt acoperite de lipide în proporție de 52 %, pe cînd la adult numai în proporție de 30 %. Numai așa copilul face față marilor pierderi de căldură, datorită suprafeței corporale mai mari decît a adultului, suprafață socotită în raport cu greutatea corporală.

Rol fizico-chimic. Lipidele, ca substanțe tensioactive se îngrămădesc la nivelul suprafețelor, în special la periferia celulelor. Acizii grași și colesterolul, luați separat sînt insolubili în apă, în schimb amestecul de colesterol și acizi grași, se lasă pătrus de apă. Permeabilitatea celulei pentru apă, se datorește faptului că membrana celulară este formată din acest amestec. Astfel, cu cît coeficientul lipocitic va fi mai mare, cu atît conținutul în apă a unui țesut va fi și el mai mare.

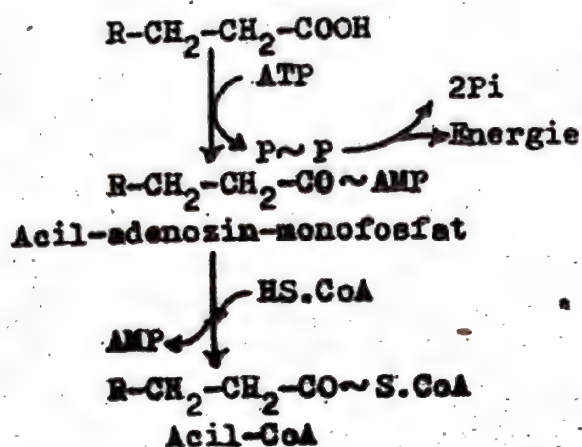
Catabolismul acizilor grași.

Activarea acizilor grași.

Acizii grași, pentru a putea suferi procesul degradării, trebuie să fie activați prin cuplare cu HS.CoA. Combinarea are loc prin interacțiunea dintre gruparea sulfhidrilică a HS.CoA și gruparea carboxilică a acidului gras, ducînd la formarea unui tioester sau a unui acil-CoA. Enzima activatoare a acizilor grași este o tiokinază (acil-CoA-sintetază) care necesită prezența de ATP ce se descompune în acid adenilic și pirofosfat. Este deci o reacție endergonică. Degradarea este posibilă numai pe acest substrat nou format, care posedă o legătură tioester bogată în energie.

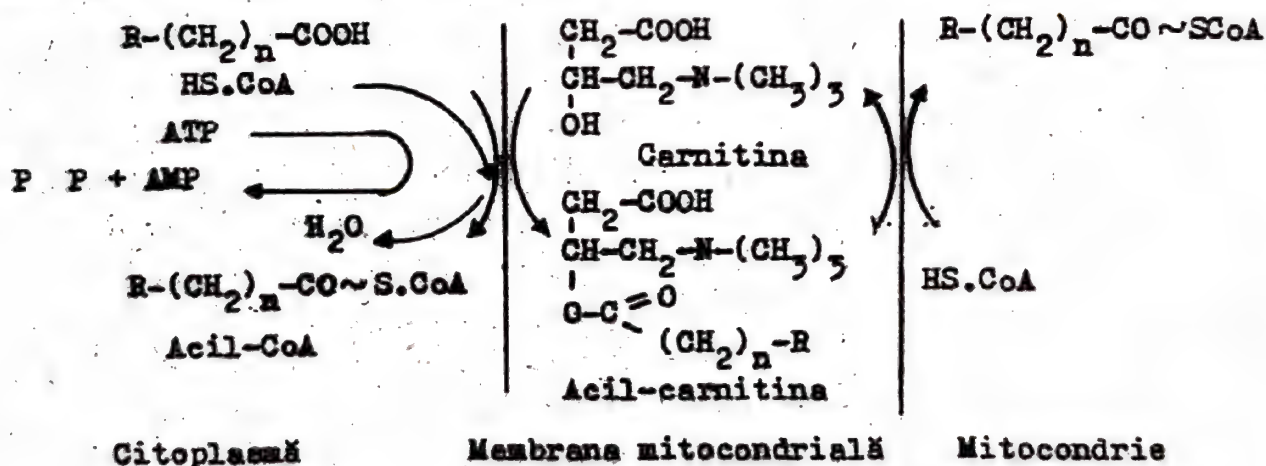
Intr-o primă etapă, are loc reacția dintre un acid gras și molecula de ATP cu formarea unui acil-adenozin-monofosfat și eliberarea de pirofosfat, pentru ca în etapa următoare, radicalul acil să fie transferat de pe acidul adenilic pe coenzima A, cu eliberarea moleculei de AMP.

Enzima care catalizează această reacție, a fost izolată și purificată, încît ea s-a dovedit a fi omogenă la ultracentrifugare. Acil-CoA-sintetazele ATP dependente se împart în trei grupe, specifice pentru acizii grași cu catenă scurtă (C_3) medie (C_4-C_{11}) și lungă ($C_{12}-C_{22}$). Pirofosfatul eliberat, sub acțiunea unei pirofosfataze, se transformă în fosfat anorganic, cu eliberare de energie.



Procesul de activare a acizilor grași, are loc în citoplasmă. Pentru că oxidarea are loc în mitocondrii, trebuie ca aceștia să străbată membrana mitocondrială. Întrucât, membrana mitocondrială nu este permeabilă pentru acil-CoA, are loc formarea unui ester cu carnitina (acil-carnitina) cu eliberarea de HS.CoA, sub acțiunea carnitin-CoA-aciltransferazei care păstrează legătura macroergică.

După ce acil-carnitina a străbătut membrana mitocondrială, are loc eliberarea carnitinei și refacerea tioesterului pe seama HS.CoA formată la acest nivel.

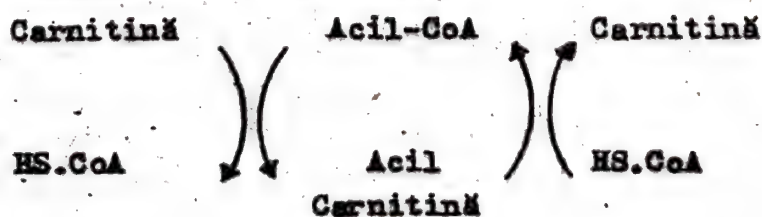


Citoplasmă

Membrana mitocondrială

Mitocondrie

Reacția globală este următoarea:



Catabolismul acizilor grași saturați - beta oxidarea lui Knoop

Beta oxidarea lui Knoop, reprezintă procesul de oxidare succesivă ce are loc la nivelul carbonului beta a acizilor grași saturați și care duce la ruperea din lanț a câte doi atomi de carbon sub formă de acetat activ.

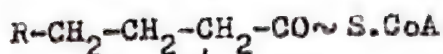
Acizii grași saturați sînt în general compuși cu un număr pereche de atomi de carbon. Diferența acestora față de cei cu număr impar de atomi de carbon, constă în poziția grupelor terminale $-CH_3$ și $-COOH$. Deoarece lanțul carbonilat al acizilor grași se prezintă sub formă de zig-zag, grupările terminale sînt de aceeași parte la acizii grași cu număr nepereche de atomi de carbon și de părți opuse la cei cu număr pereche de atomi de carbon. Diferența de oxidare a acestor două categorii de acizi grași se datorește tocmai acestei structuri.

Enzimele care participă la întregul proces al oxidării își au sediul în mitondriile celulare. Etapele procesului oxidării acizilor grași sînt următoarele:

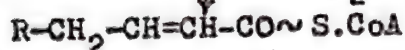
Dehidrogenarea acidului gras activat. Reacția de dehidrogenare este catalizată de o flavoproteină denumită acil-dehidrogenază. Acceptorul de hidrogen în acest caz este FAD-ul care preia câte un hidrogen din poziția alfa și beta a acidului gras activat. Substratul nou format este o beta transdehidroacil-CoA. Reacția este catalizată de o enzimă care transportă hidrogenul acidului gras, cedîndu-l ulterior, secvențelor lanțului respirator, prin intermediul unei alte flavoproteine, denumită flavoproteina de transfer a electronilor (ETFP) sintetizîndu-se astfel două molecule de ATP. Cel mai bine este dehidrogenat butiril-CoA care dă crotonil-CoA.

Natura flavinică a fermentului a fost dovedită spectrofotometric. În mitocondriile ficatului s-a dovedit a fi prezente două dehidrogenaze. Una catalizează dehidrogenarea butiril-CoA și conține Cu, cealaltă, cu specificitate mai largă, conține Fe și acționează asupra compuşilor cu peste şapte atomi de carbon.

Reacția de dehidrogenare este următoarea:

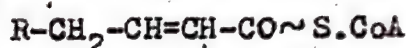
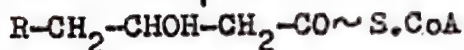


FAD

FADH₂

Dehidroacil-CoA

Hidratarea acidului gras nesaturat activat. Substratul, prin fixarea unei molecule de apă, care saturează dubla legătură, creînd o funcție de alcool secundar la carbonul beta, se transformă într-un beta hidroxi-acil-CoA, optic activă și care aparține seriei L. Reacția este catalizată de o enzimă numită hidraza acidului gras nesaturat, enilhidrază sau enoil-CoA-hidrază; crotonază în cazul hidratării acidului butiric. Reacția reversibilă este următoarea:

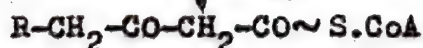
H₂O

beta hidroxi-acil-CoA

Dehidrogenarea beta hidroxiacidului. Beta hidroxi-acil-CoA, pierde doi hidrogeni și se transformă în ceto-acil-CoA. Ecuația este următoarea:



NAD

NADH₂

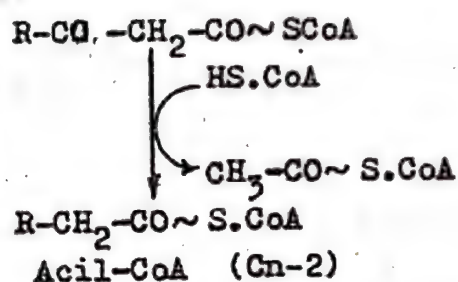
Ceto-acil-CoA

Reacția este catalizată de o beta hidroxi-acil-dehidrogenază care necesită prezența NAD-ului ca acceptor de hidrogen. Enzima este dependentă de NAD și catalizează oxidarea L-hidroxiacizilor. NADH₂-ul format va ceda hidrogenii secvențelor lanțului respirator cu formarea a 3 molecule de ATP.

Scindarea beta_cetoacidului activat. În prezența unei noi molecule de HS.CoA, substratul este scindat la nivelul legăturii dintre carbonul alfa și beta cu formarea unui nou acid gras activat, cu doi atomi de carbon mai puțin decît acidul gras activat inițial și a unei molecule de acetyl-CoA. În această reacție se asistă la un proces de clivare tiolitică sau tioclastică. Enzima responsabilă de această reacție nehidrolitică este o beta cetotiolază sau acetyl-CoA-acil-transferază.

Acestei enzime îi aparține un rol biologic. Prin analogie cu fosforilaza și hidrolaza, care catalizează reacția de scindare a moleculei de acid fosforic sau de apă, tiolaza scindează beta ketoacidul pe calea încorporării unei noi molecule de HS.CoA.

Din compusul care conține C_n se formează deci compusul cu C_{n-2} și se desprinde acetyl-CoA. Însemnătatea deosebită a tiolazei constă în aceea că reacția catalizată de ea este reversibilă și în modul acesta ea este reîntîlnită în procesul de biosinteză. Reacția este următoare:



În țesutul animal a fost găsită o tiolază specifică numai față de acetoacetyl-CoA și o alta specifică față de derivații acizilor grași cu lanțul atomilor de carbon lung. Pentru reacție, optimum de pH este de 8,1. Condensarea, adică reacția reversibilă, este catalizată de o tiolază la un pH=9. Marea sensibilitate față de inhibitorii grupelor SH a acestor enzime pledează pentru participarea acestor grupări în procesul catalitic.

Acetyl-CoA formată poate intra în ciclul acizilor di- și tricarboksilici.

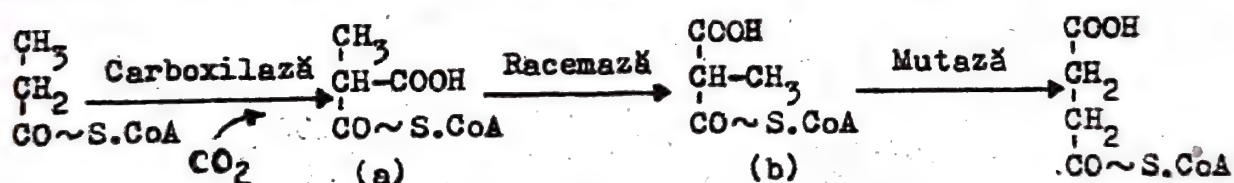
Orice acid gras activat cu un număr par de atomi de carbon, suferă sub influența enzimelor procesului de degradare oxidativă, pierderea a cîte doi atomi de carbon sub formă de acetyl-CoA, com-

pusul rămas fiind un acil-CoA cu doi atomi de carbon mai puțin, decât cel inițial, oxidare care se repetă pînă se ajunge la acidul butiric activat. Sub acțiunea aceluiași echipament enzimatic, acidul butiric se transformă în final în două molecule de acetyl-CoA, în cazul cînd reacția decurge normal.

Astfel un acid gras cu 14 atomi de carbon, suferă șase etape de oxidare cu formarea a șapte molecule de acetyl-CoA în final.

Dacă un acid gras cu număr impar de atomi de carbon, suferă procesul beta oxidării, se obține în final o moleculă de propionil-CoA, care va fi transformat în succinil-CoA, printr-un mecanism de fixare a CO_2 .

Propionil-CoA sub influența propionil-CoA-carboxilazei, care necesită prezența de CO_2 și ATP, formează metil-malonil-CoA, pentru ca ulterior sub acțiunea metil-malonil-CoA-racemazei și metil-malonil-CoA-mutazei, să aibă loc o racemizare și rearanjare intermoleculară cu formare de succinil-CoA, substrat din ciclul lui Krebs.



Propionil-CoA

Metil-malonil-CoA

Succinil-CoA

Acetyl-CoA care se formează după fiecare beta oxidare, este degradată prin ciclul lui Krebs, pînă la CO_2 și H_2O cu formare de ATP, deoarece și etapele acestui ciclu se desfășoară în mitocondrii.

Procesul beta oxidării, este cel mai activ în ficat, țesutul adipos, inimă și rinichi și mai puțin activ în diafragm, mușchi, creier și plămîni.

Helixul lui Lynen

Lynen a propus de a se reprezenta schematic procesul beta oxidării printr-un helix, care a primit denumirea de helixul lui Lynen. Fiecare spirală reprezintă ansamblul a patru reacții care duce la formarea unei molecule de acetyl-CoA și a pierderii a patru hidrogeni.

Bilanțul energetic al beta oxidării

Pentru fiecare acetil-CoA, formată într-o etapă a beta oxidării, se eliberează o moleculă de FADH_2 și o moleculă de NADH_2 , care prin oxidare în lanțul respirator, duc la formarea de două respectiv trei molecule de ATP, deci în total cinci molecule de ATP.

Acetil-CoA formată, este oxidată complet în ciclul lui Krebs prin cele două etape de decarboxilare și patru etape de dehidrogenare, dehidrogenări care știm că sînt în relație cu secvențele lanțului respirator prin intermediul NAD-ului și FAD-ului. Rezultă deci 11 molecule de ATP la care se adaugă o moleculă de ATP formată prin pasajul succinil-CoA în acid succinic, deci un total de 12 mol. de ATP.

Oxidarea completă, a acetatului activ, furnizează 17 mol. de ATP, iar a unui acid gras superior cu 14 atomi de carbon, pune în libertate $7 \times 17 = 119$ mol. de ATP.

Datorită faptului că se consumă o moleculă de ATP la începutul reacției de aprindere sau de activare, rezultă că rămîn 118 mol. de ATP. Energia liberă, conținută în cele 118 mol. de ATP este de ordinul $118 \times 7300 = 861400$ calorii.



Omega oxidarea lui Verkade

Acizii grași cu un număr impar de atomi de carbon, sînt în general transformați în acizi dicarboxilici printr-un proces de oxidare la nivelul ultimului carbon (capătul hidrofob) notat cu omega (ω). Pentru ca mecanismul omega oxidării să poată avea loc, este necesar ca gruparea metil ($-\text{CH}_3$) din poziția omega a acidului gras să fie transformată într-o funcție carboxil ($-\text{COOH}$). Acest proces are loc numai în microzomii ficatului și rinichiului prin oxidarea succesivă a metilului terminal cu transformarea lui în alcool primar, aldehydă și grupare carboxil, sub acțiunea unui sistem enzimatic oxigenazic, care va duce în final la un acid dicarboxilic sau dioic.

După formarea acidului dicarboxilic, are loc reacția de activare la ambele capete, transportul prin membrana mitocondrială și catabolizarea prin beta oxidare la nivel mitocondrial. Prin acest dublu proces al beta oxidării, catabolismul acidului gras are loc cu o viteză mai mare.

Omega oxidarea poate avea loc și la un acid gras cu un număr pereche de atomi de carbon. Procesul acesta de oxidare se produce la acizii grași cu 8-12 atomi de carbon. În general se oxidează pe această cale 3 % din totalul acizilor grași superiori din organism.

Administrarea de acizi grași cu un număr impar de atomi de carbon, duce prin procesul omega oxidării la acidoză dioică sau diaceturie. Acest mecanism reprezintă de fapt un proces secundar în organism.

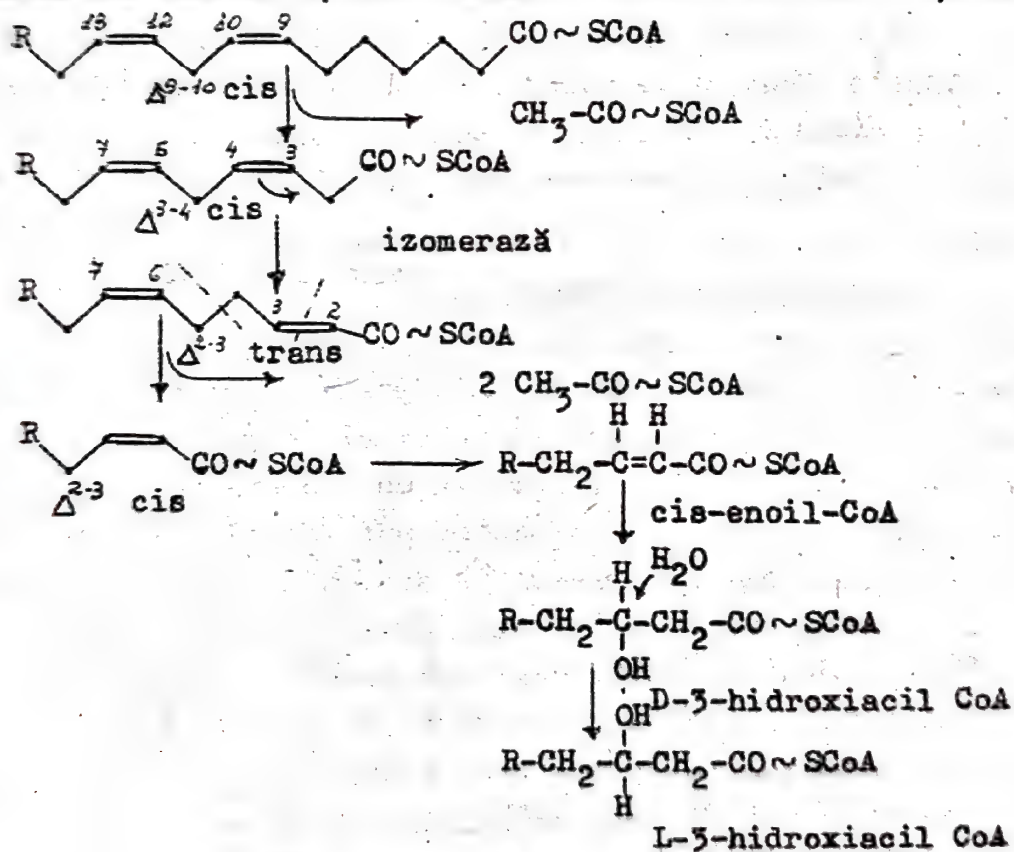
Catabolismul acizilor grași nesaturați.

Acizii grași nesaturați din organism, sînt catabolizați tot prin beta oxidare, care se oprește în momentul cînd se ajunge la un acil-CoA nesaturat, cu dubla legătură între C_3-C_4 și nu între C_2-C_3 așa cum apare normal în cursul beta oxidării. În plus, dubla legătură de la C_3-C_4 a acizilor grași nesaturați se află în configurația geometrică cis, în timp ce dubla legătură de la C_2-C_3 ce apare în cursul beta oxidării este în trans.

Organismul dispune însă de o enzimă suplimentară - izomerază - care mută dubla legătură de la C_3-C_4 la C_2-C_3 , realizînd un intermediar normal al beta oxidării - dehidroacil-CoA - necesar continuă-

rii procesului de catabolism.

După un număr de beta oxidări succesive se ajunge la o nouă dublă legătură care deși este la C_2-C_3 , este de data aceasta în configurație geometrică cis. Pentru corectare, intervine o nouă enzimă enoilhidraza care duce la formarea unui stereoizomer D-beta hidroxiacil-CoA și nu L- cum se formează normal în procesul beta oxidării. Este necesar deci intervenția unei epimeraze care catalizează epimerizarea carbonului 3, cu formarea stereoizomerului L, intermediar.



Metabolismul acizilor grași aromatici.

Acizii grași aromatici a căror catenă laterală este formată dintr-un număr par de atomi de carbon, duc prin procesul beta oxidării catenei laterale la acidul fenilacetic, care unindu-se cu glicocolul, formează acidul fenaceturic ce se elimină prin urină.



Ac. fenilacetic Glicocol

Ac. fenaceturic.

Acizii grași aromatici cu catena laterală formată dintr-un număr impar de atomi de carbon, duc în urma beta oxidării catenei laterale la acidul benzoic. Acesta prin unire cu glicocolul formează acidul hipuric, care este eliminat prin urină. Unirea cu glicocolul are loc la nivelul ficatului și rinichiului.



Ac. benzoic Glicocolul

Ac. hipuric.

Anabolismul acizilor grașiReversibilitatea procesului beta oxidării.

Beta oxidarea este o reacție care poate fi reversibilă. Helixul anabolic cuprinde aceleași etape ca și în procesul beta oxidării, cu deosebirea că etapa reductivă de trecere de la dehidroacil-CoA la acil-CoA, necesită o enzimă mai activă, care are ca donator de hidrogen NADPH_2 -ul. Ciclul de sinteză al acizilor grași are loc numai în cazul alungirii unui acid gras preformat. Enzima care condensează acil-CoA cu acetil-CoA, are drept coenzimă piridoxal-5-fosfatul. Această cale de biosinteză reductivă are loc în mitocondrii, de aceea este numită și sistemul mitocondrial de biosinteză.

Calea malonil-CoA, de sinteză a acizilor grași.

Biosinteza acizilor grași superiori, cu punct de plecare acetatul activ, reprezintă un proces complex, a cărui caracteristici pot fi astfel schematizate:

- Condensarea fragmentului C_2 adică a acetatului activ, care servește ca piatră de construcție a moleculei de acid gras, implică trecerea printr-o componentă cheie și anume malonil-CoA, în prezența de CO_2 , biotină drept coenzimă, ioni de Mn^{++} și ATP.

- Participarea NADPH_2 -ului în cadrul unor reacții mai comple-

re de reducere a cetoacidului format.

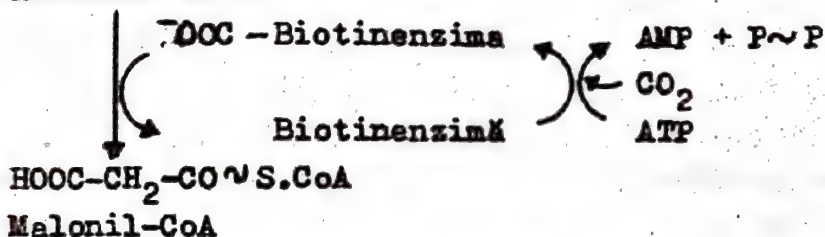
- Toate aceste reacții au loc în microzomi, cu participarea în procesul de biosinteză a unui sistem de multenzime, care unește diferite etape perfect distincte și a cărui centru este ACP-ul (acil-carier-protein).

Calea malonil-CoA de biosinteză a acizilor grași poate fi astfel prezentată:

Carboxilarea acetil-CoA în malonil-CoA în prezența de CO_2 activat. Această reacție se petrece sub acțiunea unei enzime de carboxilare care are drept coenzimă biotina și ca donator de energie molecula de ATP. Reacția se petrece în prezența ionilor de Mn^{++} .



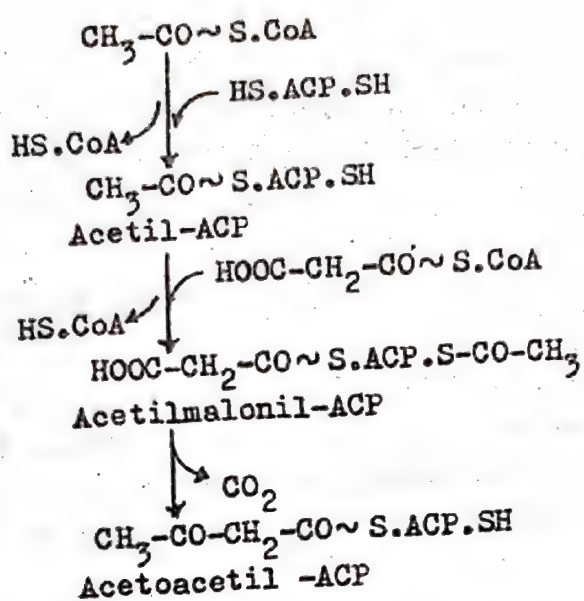
Acetatul activ



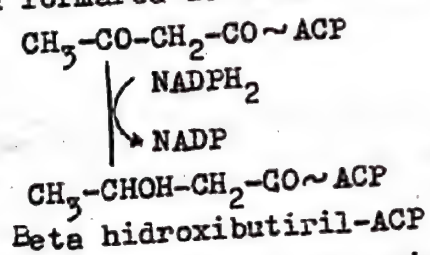
Transferul malonil-CoA și acetatului activ pe ACP, cu condensarea substratelor și formarea de acetil-malonil-ACP. O transacilază transferă aceste substraturi pe o heteroproteină, a cărei grupare prostetică conține o grupare tiol, de care se leagă toți intermediarii procesului de biosinteză și care a primit denumirea de HS.ACP. (Acil-carier-protein). Gruparea prostetică este fosfopanteteina, legată covalent prin intermediul unui rest de serină și care conține o a doua grupare -SH.

Inițial, acetatul activ, în prezența HS.ACP și sub acțiunea acetiltransferazei, eliberează HS.CoA, formând acetil-S-ACP. În același timp, sub acțiunea malonilaciltransferazei, radicalul acetil este deplasat către cea de a doua funcție -SH din structura ACP-ului și anume a serinei, locul radicalului acil, fiind luat de radicalul malonil. Prin acest proces, cei doi radicali sînt legați tioesteric de același complex enzimatic -transacilaza-

Condensarea celor doi radicali, are loc prin eliminarea de CO_2 acetoacetyl-ACP rezultat, fiind legat numai de gruparea HS a panteteinei.



Reducerea acetoacetyl-ACP-ului. Acest proces necesită NADPH_2 sintetizat la nivelul guntului pentozic, cu implicații în procesele de biosinteză reductivă și care are loc sub acțiunea unei beta ceto-reductază, cu formarea de beta hidroxibutiril-ACP



În continuare procesul reprezintă etapele inverse ale beta oxidării.

Pentru sinteza acidului palmitic din malonil-CoA, sînt necesare șapte molecule de malonil-CoA, un mol de acetyl-CoA pentru reacția de amorsare și 14 molecule de NADPH_2 , cu formarea de acid palmitic, șapte molecule de CO_2 , opt molecule de HS.CoA și șase molecule de apă.

Locul de formare a acizilor grași este în primul rînd ficatul. În afară de acesta, mucoasa intestinală, plămîinii, rinichii și glanda mamară, posedă capacitatea de a sintetiza acizi grași.

Intensitatea formării acizilor grași este influențată de hormonul somatotrop, ACTH-ul, cortizonul și adrenalina.

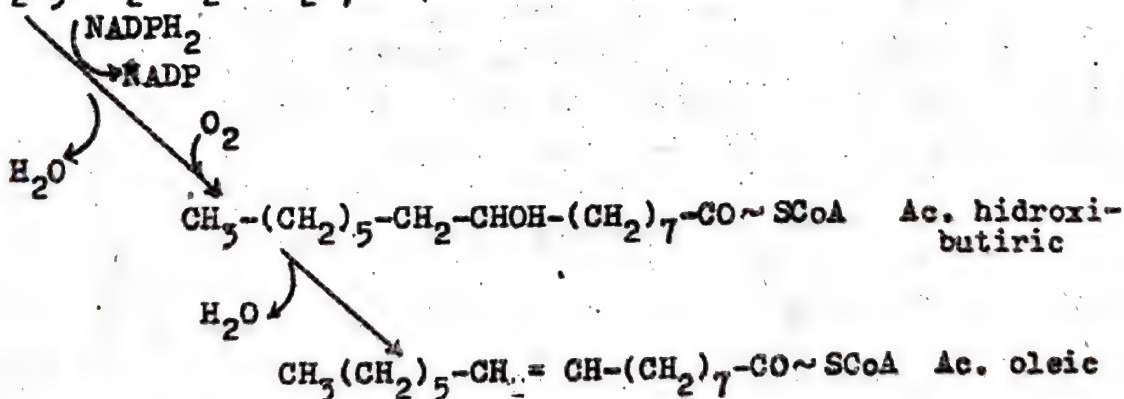
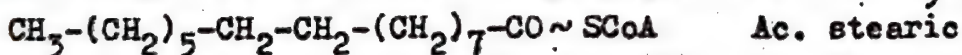
Multenzimcomplexul.

Multenzimcomplexul, reprezintă acel sistem enzimatic, cu greutate moleculară mare și care întrunește toate acțiunile enzimatice implicate în procesul de biosinteză al acizilor grași.

Biosinteza acizilor grași nesaturați.

Organismul uman are nevoie și de acizi grași nesaturați, ca: ac. oleic, ac. linoleic, ac. linolenic și ac. arahidonic. Dintre aceștia, organismul este capabil să sintetizeze numai acizi grași nesaturați care prezintă numai o singură dublă legătură între C_9-C_{10} . Ceilalți acizi grași nesaturați, care prezintă 2-3 legături duble, trebuie să fie aduși prin apă alimentară, formând grupa acizilor grași esențiali.

Precursorul acidului oleic, îl reprezintă acidul stearic, care în prezența unor desaturaze prezente în ficat și anume în microzomi, printr-o reacție în doi timpi, asigură formarea unei duble legături în poziția C_9-C_{10} . Astfel într-o primă etapă, are loc o reacție cuplată în prezența de oxigen molecular și $NADPH_2$, cu obținerea unui compus hidroxilat, pentru ca în etapa următoare printr-o dehidratare să se formeze dubla legătură dintre C_9-C_{10} .



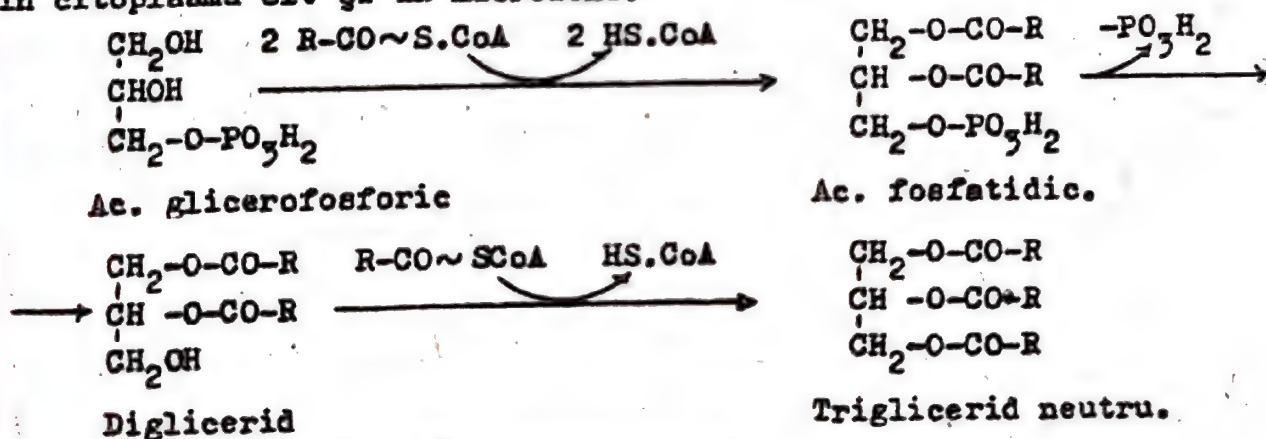
Dintre acizii grași nesaturați, acidul arahidonic poate fi sintetizat în organism pe seama acidului oleic, prin adăugarea a 2 carboni la carbonul omega (ω), donatorul de carbon fiind malonil-CoA. Desaturarea și alungirea catenei are loc în prezența unui sistem enzimatic microzomal a O_2 și $NADPH_2$ -ului.

Biosinteza trigliceridelor

Tesutul adipos, ficatul, precum și alte țesuturi din organism au proprietatea de a sintetiza grăsimi neutre din glicerină și acizi grași superiori. Inițial, prin reducerea aldehidei-3-fosfoglicerice și a dihidroxiaceton-fosfatului se formează glicerina care în prezența de ATP și a glicerokinazei duce la acidul glicerofosforic. Prin unirea acestui substrat nou creat cu două molecule de acid gras superior activat, formează acidul fosfatidic cu eliberarea de HS.CoA.

Simultan, sub acțiunea unei fosfataze, radicalul fosforil este îndepărtat și se formează un diglicerid, intermediar metabolic atât pentru sinteza de fosfolipide cât și pentru sinteza de grăsimi neutre. Această funcție liberă este capabilă să se esterifice cu un nou acid gras superior activat, pentru a forma un triglicerid neutru, cu eliberarea de HS.CoA.

Localizarea celulară a sintezei de trigliceride are loc atât în citoplasmă cât și în microzomi.



Metabolismul fosfatidelor.

Organele bogate în fosfatide sînt: miocardul, creierul și ficatul. La aceștia procesul de biosinteză este foarte activ. Totuși organul principal interesat în procesul de biosinteză este ficatul. De exemplu fosfolipidele plasmatiche, provin aproape în exclusivitate din ficat. Este poate mai corect să spunem că toate celulele prezintă în grade diferite, capacitatea de a forma în parte sau în totalitate, acești compuși.

Rolul fosfatidelor în organism.

În organism, fosfatidele îndeplinesc un rol plastic și unul fizico-chimic.

Rolul plastic este concretizat prin faptul că fosfolipidele reprezintă constituenții normali ai protoplasmei și în special ai membranei celulare.

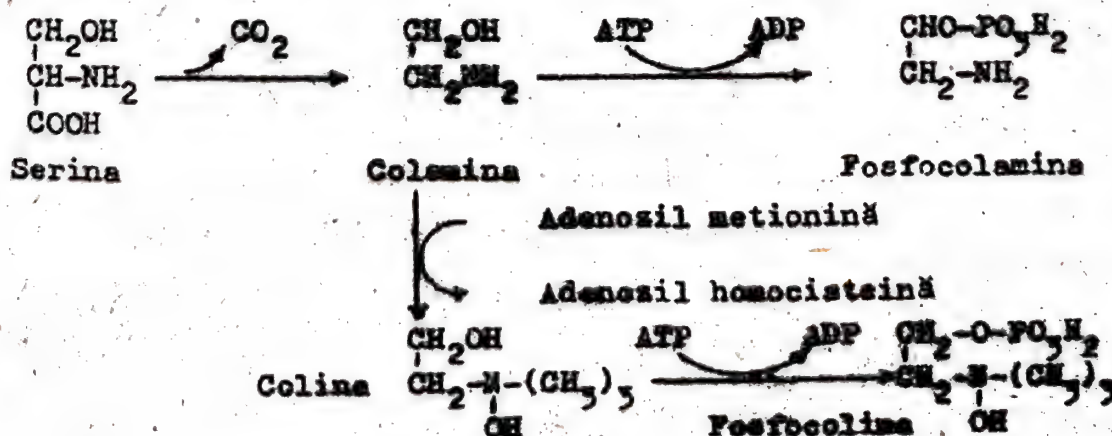
Rolul fizico-chimic, se datorește acizilor grași nesaturați, pe care îi conțin. Ca urmare fosfolipidele sînt transportori de hidrogen, au o putere mare de hidratare și pot fixa și transporta unii ioni. De asemeni sînt transportori de acizi grași esențiali, împiedicînd starea de hipovitaminoză F.

Biosinteza lecitinei și cefalinei.

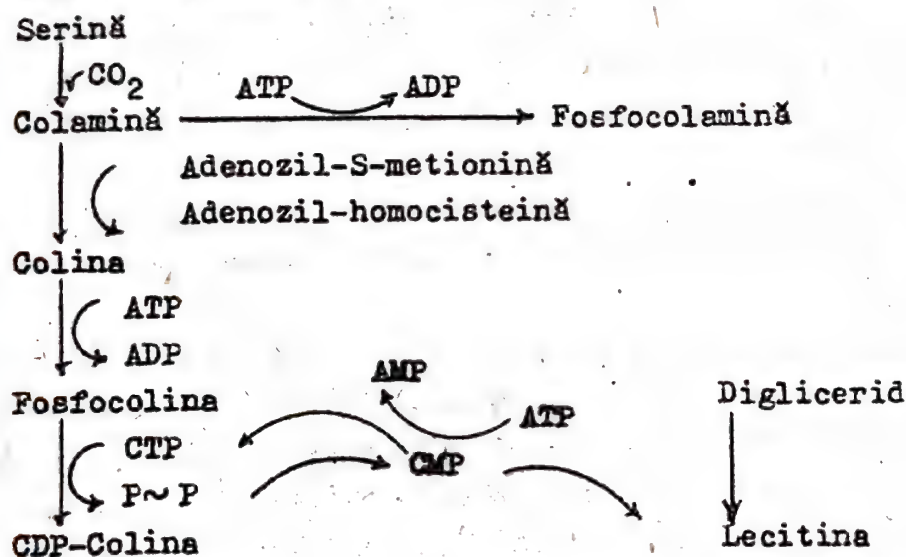
Biosinteza acestor fosfatide comportă trei etape principale: sinteza acidului fosfatidic, respectiv digliceridul, sinteza bazelor azotate fosforilate (fosfocolină; fosfocolamină) și condensarea digliceridului cu CDP-colina pentru a forma spre exemplu lecitina.

Biosinteza digliceridului, înbracă aceleași etape ca și pentru biosinteza grăsimilor neutre, el fiind un intermediar metabolic pentru ambele procese.

Biosinteza bazelor azotate fosforilate, are ca precursor serina care prin decarboxilare se transformă în colamină iar în prezența de ATP formează fosfocolamina. Colina, necesară sintezei lecitinei ia naștere printr-o succesiune de reacții de tranșmetilare, nereversibile, care furnizează necesarul de radicali metil. Donatorul de radicali metil este metionina activată cu radicalul de acid adenilic al moleculei de ATP cu care formează adenosil-S-metionină. Prin cedarea radicalului metil, fosfocolamina se transformă în fosfocolină iar adenosil metionina în adenosil homocisteină.



Condensarea digliceridului cu bazele azotate fosforilate, reprezintă ultima treaptă de sinteză. Pentru aceasta o coenzimă necesară este citidin-trifosfatul (citozin-ribozo-trifosfat). Pe acest nucleotid se fixează de exemplu fosfocolina, grație acțiunii unei transferaze specifice, conducând la formarea CDP-colină, cu eliberarea de resturi de fosfat ($P \sim P$). În prezența unei alte transferaze specifice fosfocolina se va fixa pe funcția alcoolică de la carbonul trei a digliceridului cu formare de lecitină și eliberare de CMP. Acesta va fi ulterior refăcut de către molecula de ATP în prezența unei kinaze, iar AMP-ul rămas se va reface pe seama $P \sim P$ eliberat din reacția de formare a CDP-colină.



Un deficit în CDP-colină ar duce la formarea în cantități mari de trigliceride. Acest lucru se întâmplă când avem un deficit în colină, respectiv metionină. Încărcarea ficatului cu grăsimi neutre în detrimentul sintezei de lecitină, se numește ficat gras.

Digliceridele care conțin numai acizi grași saturați în poziții 1-3, nu vor reacționa cu CDP-colina pentru a forma lecitina și deci poate reprezenta o altă cauză de formare a ficatului gras. De asemenea un deficit enzimatic în sinteza de CTP poate fi răspunzător de apariția ficatului gras.

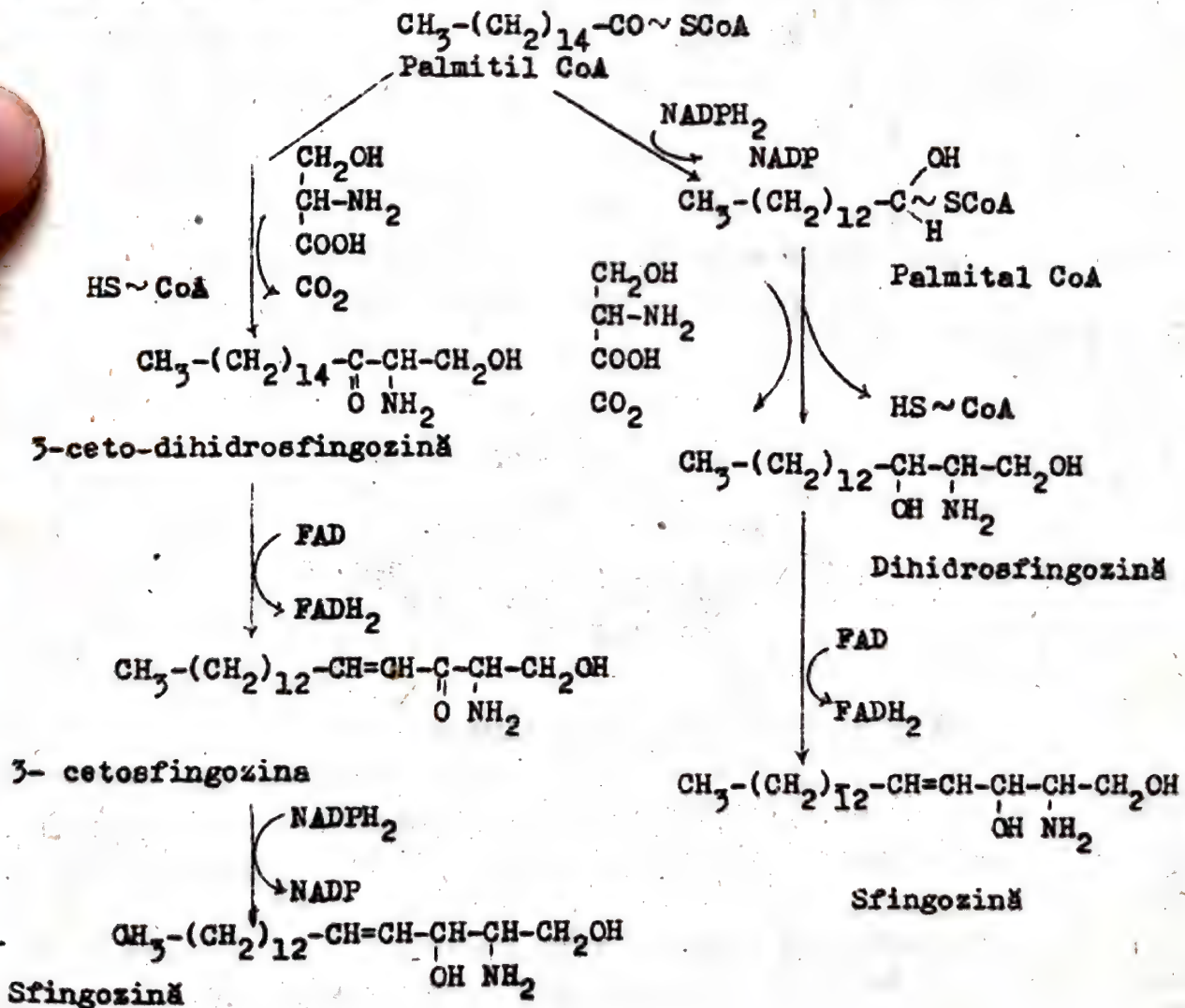
Biosinteza sfingomielinelor și cerebrozidelor.

Sfingomielinele sunt constituenți importanți ai țesuturilor și în special ai celui nervos, intrând în constituția tecilor de mielină a nervilor. Ele sunt constituite din sfingozină unită cu acizi

grăsi și fosfocolină. Etapele de sinteză sînt formate din sinteza sfingozinei, formarea de ceramidă și fixarea de CDP-colină sau de UDP-galactoză.

Biosinteza sfingomielinei, presupune ca precursor, palmitil-CoA care prin reducere în prezența de NADPH_2 să formeze palmital-CoA. Condensarea cu o bază azotată-colamina- duce la formarea de dihidrosfingozină, pentru ca prin dehidrogenare în prezență de FAD să formeze sfingozina.

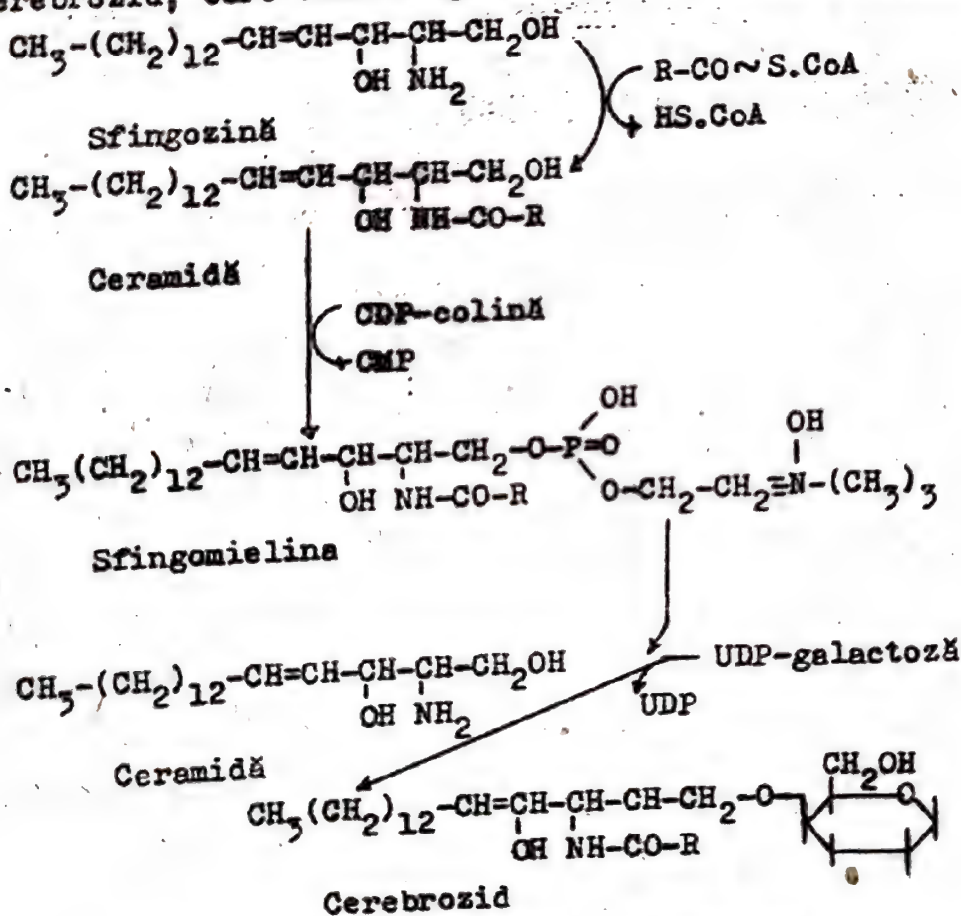
O altă cale de sinteză a sfingozinei, o reprezintă condensarea inițială a palmitil-CoA cu colamina pentru a forma 3 ceto-dihidro-sfingozină. Prin dehidrogenare în prezența de FAD se formează 3 ceto sfingozină care prin reducere în prezența de NADPH_2 să ducă la formarea sfingozinei.



Formarea de ceramidă, are loc prin esterificare cu un acid gras (acidul lignoceric sau nervonic) activat, care se leagă printr-o legătură peptidică de gruparea NH_2 a sfingozinei.

Fixarea de GDP-colină, pe acil-sfingozina formată (ceramidă) are loc sub acțiunea unei transferaze cu formarea sfingomielinei și eliberare de CMP.

Fixarea de UDP-galactoză, pe ceramida preformată duce la un cerebrozid, care este singurul lipoid care nu conține fosfor.



Metabolismul corpiilor cetonice...

În insuficiența de aport glucidic, ca în inanție sau în diabet unde glucidele nu sunt metabolizate, pot apărea în urină corpi cetonici, reprezentați prin acetonă, acetoacetat și beta-hidroxibutirat.

Locul de formare a acestora este ficatul, unde este sediul unui ciclu activ reaccional în care acetoacetyl-CoA și acetyl-CoA

duc în anumite condiții la formarea de corpi cetonici.

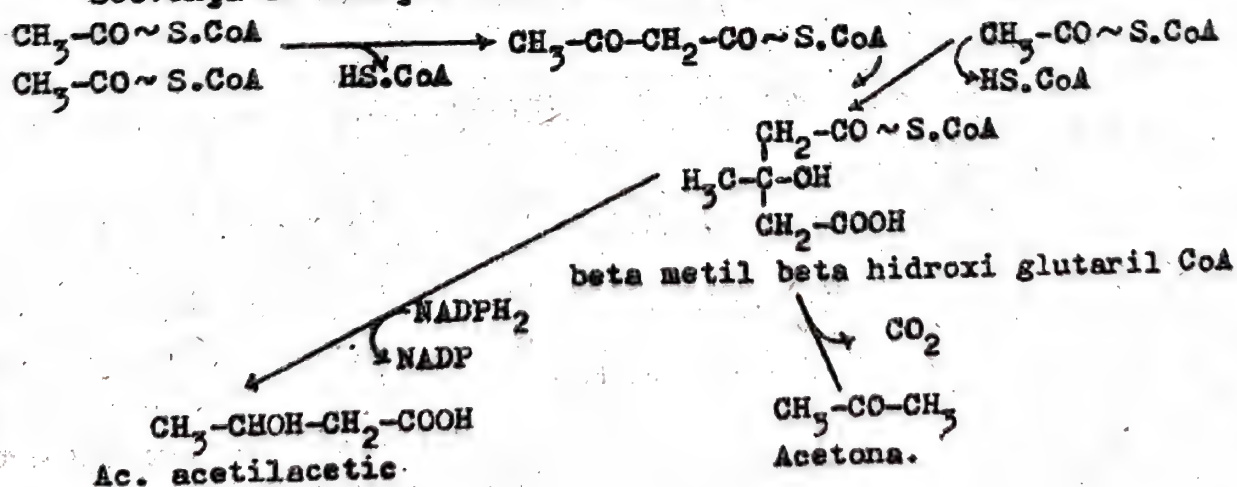
Musculatura și în special musculatura inimii, pot folosi ca substrat acetoacetatul și betahidroxibutiratul. Se pare că asistăm la o reacție de dublu schimb între acetoacetat și succinil-CoA. Acetoacetatul este astfel activat și poate fi transformat printr-o scindare tioclastică în acetil-CoA, iar succinatul să fie folosit în ciclul lui Krebs. Enzimele care participă la acest proces de transfer primesc denumirea de tioforase.

Rezultă că atunci când din anumite motive, acetil-CoA nu se poate angaja în ciclul lui Krebs, două molecule de acetil-CoA se condensează și formează o moleculă de acetoacetyl-CoA. Acest compus la rândul lui se unește cu o nouă moleculă de acetil-CoA ducând la formarea de beta-hidroxi-beta-metil-glutaril CoA, compus care poate fi dirijat fie spre sinteza de corpi cetonici fie spre sinteza de colesterol.

În cazul sintezei de corpi cetonici, asistăm la pierderea acetyl-CoA cu formare de acetoacetat. Din succesiunea acestor reacții, organismul reușește să economisească HS.CoA necesară proceselor de activare.

Ac. acetilacetic, reprezintă substratul pentru formarea acetonei și a ac. beta hidroxibutiric, primul printr-un mecanism de decarboxilare, al doilea printr-un mecanism de reducere în prezență de NADPH.

Secvența de reacții este următoarea:



Metabolismul colesterolului

Colesterolul din organism, rezultă în cea mai mare parte prin procesul de biosinteză - aproximativ 1 g pe zi - în timp ce prin aportul alimentar, cantitatea nu depășește 0,3 g pe zi. Între colesterolul sintetizat și cel absorbit prin mucoasa intestinală, există un raport invers. Cu cât aportul exogen va fi mai redus, cu atât sinteza endogenă va fi mai mare, pentru ca concentrația colesterolului în sânge să fie menținută la o anumită valoare. Colesterolul absorbit împreună cu alte lipide este incorporat în lipoproteine cu densitate mică și esterificat în parte cu acizi grași cu catenă lungă. Transportul lui este asigurat de fracțiunea beta lipoproteică.

Sinteza colesterolului, are loc în ficat, corticala suprarenală, piele, aortă; la nivelul microzomilor. El este un produs tipic al țesutului animal, de aceea se găsește în toate alimentele de origine animală cum ar fi: creierul, ficatul, gălbenușul de ou sau carne. Între colesterolul alimentar, cel din plasmă și țesuturi există un veritabil turnover. Astfel, colesterolul alimentar se echilibrează cu cel din plasmă în mai multe zile, iar cel din țesuturi în mai multe săptămâni. Colesterolul din plasmă se echilibrează cu cel din ficat în câteva ore, iar colesterolul esterificat se echilibrează cu cel liber în câteva zile. Schimbul între colesterolul liber, din fracțiunile lipoproteice și țesuturi se face destul de repede, spre deosebire de cel esterificat, care practic nu se schimbă.

În structura colesterolului, întâlnim un fragment din catena poli-izoprenică, ceea ce explică analogia dintre sinteza colesterolului în regnul animal și aceea a sintezei terpenelor și carotenoizilor în regnul vegetal.

Procesul de biosinteză comportă mai multe etape principale: formarea unui compus cheie a sintezei de colesterol și corpi cetonici, pornind de la acetat - beta hidroxi-beta-metilglutaril-CoA, -sinteza mevalonatului, formarea unităților izoprenoide, considerate elementele de construcție a scheletului sterolilor, condensarea în derivați poliizoprenici cu formare de scalen și ciclizarea scalenului.

Biosinteza HMG-CoA, îmbracă aceleași secvențe de reacții, ca și la sinteza corpurilor cetonici, cu deosebirea că primul se sintetizează

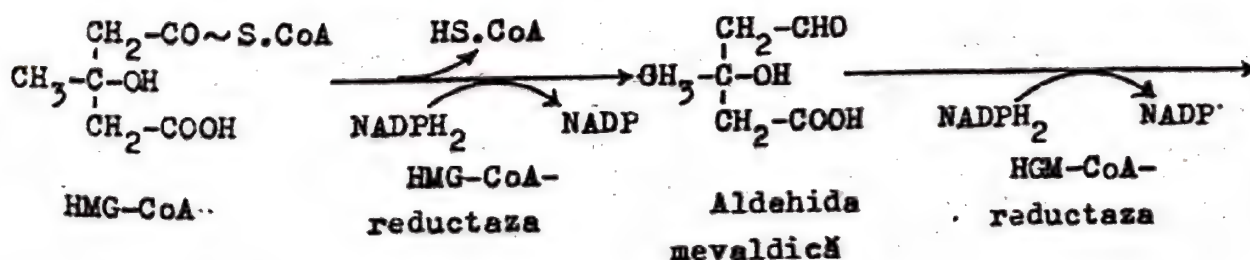
zează în microzomi iar al doilea în mitocondrii, existînd deci două căi paralele cu sedii diferite, ambele căi avînd ca precursor acetatul activ.

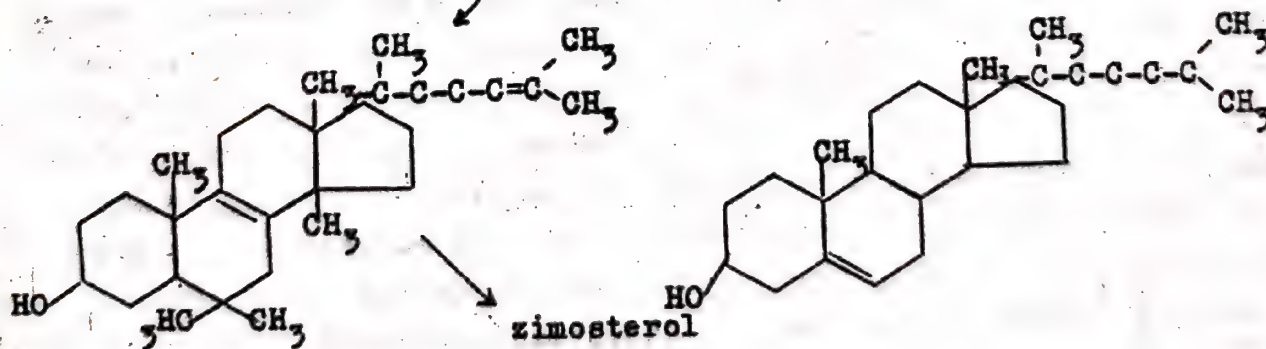
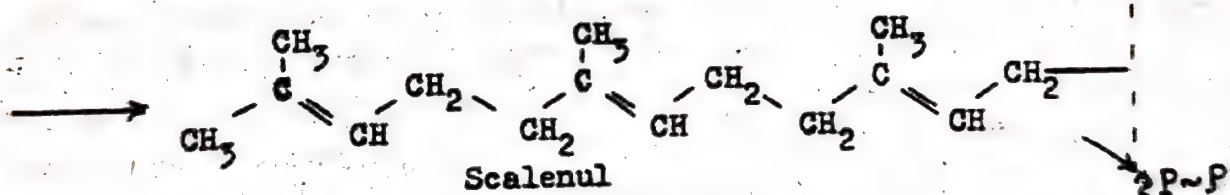
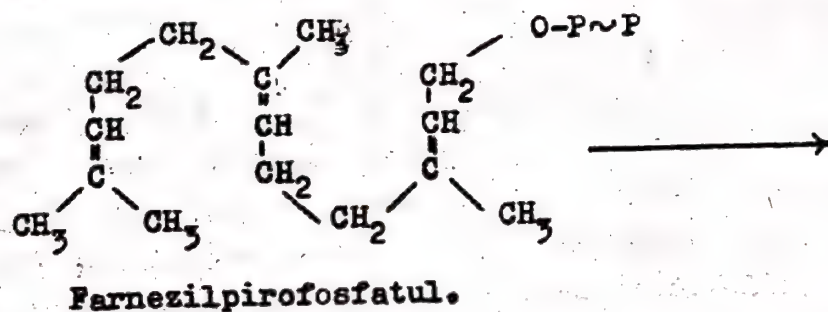
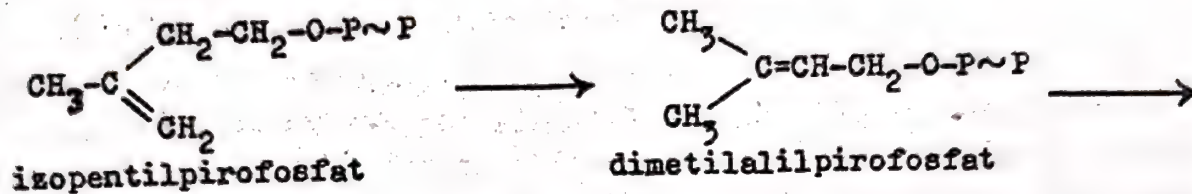
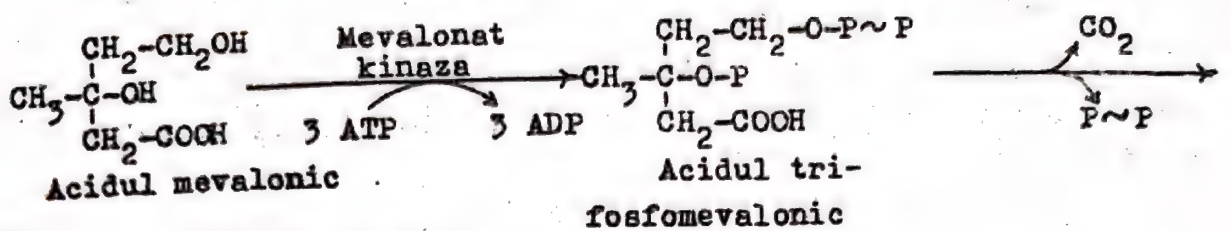
Biosinteza mevalonatului, are loc printr-o secvență de reducere în două stadii în prezența NADPH_2 -ului și a unei enzime HMG-CoA-reductaza. Rezultă aldehida mevaldică și în final acidul mevalonic.

Formarea unităților izoprenoide, are loc în prezența unei enzime fosforilante (mevalonatinaza) și a ATP-ului ca donator de radical fosforil. Acidul mevalonic suferă, grație acestui echipament enzimatic, trei fosforilări succesive care duc la sinteza de acid trifosfomevalonic. Acesta prin pierderea de CO_2 și a unei molecule de acid fosforic, dă naștere la un derivat de izopren, izopentilpirofosfatul.

Condensarea în derivați poliizoprenici. Izopentilpirofosfatul sub acțiunea unei izomeraze trece în dimetilalilpirofosfat. Două molecule de dimetilalilpirofosfat, dau în urma unui proces de condensare geranilpirofosfatul, compus care în prezența unei noi molecule de dimetilalilpirofosfat, formează farnezilpirofosfatul. Pentru fiecare etapă de condensare se elimină cîte o moleculă de pirofosfat. Într-o etapă următoare tot printr-o reacție de condensare dar prin eliminarea a două molecule de pirofosfat, se formează scalenul.

Ciclizarea scalenului. În urma unui proces de ciclizare a scalenului se formează un compus care se deosebește de structura colesterolului prin prezența unor grupe $-\text{CH}_3$ suplimentare și a unor duble legături diferite ca poziție sau suplimentare. Compusul rezultat se numește lanosterol. Printr-o succesiune de etape pierde radicalii metil suplimentari și dă zimosterolul iar prin mutarea dublei legături din poziția 9-10 în poziția 5-6 se formează desmosterolul, care prin saturarea catenei laterale duce la colesterol.





Colesterolul absorbit cît și cel sintetizat în organism se elimină prin bilă. Cantitatea zilnică eliminată este în jur de 2 g. În bilă colesterolul se găsește sub formă liberă și în stare solubilă, datorită formării acestuia cu acizii biliari a unui complex solubil de acizi coieinici. O parte din colesterol este reabsorbit de mucoasa intestinală și prin vena portă ajunge din nou în ficat, formînd ciclul enterohepatic al colesterolului. O altă parte se elimină prin materiile fecale fie ca atare, fie sub formă de coprosterol și colestanol.

Secvența de reacții prin care are loc transformarea colesterolului în coprosterol este următoarea: colesterol → colestenonă → coprosterol → colestanol.

Aceste etape sînt posibile datorită acțiunii enzimatice a florei intestinale. Cholesterolul suferă un proces de oxidare, formînd colestenona, înainte ca aceasta să ajungă în intestin. În urma unui proces de hidrogenare a acestuia din urmă, sub acțiunea enzimatică a florei microbiene și transformarea lui în coprosterol sau sub acțiunea unor enzime tisulare se transformă în colestanol.

Coprosterolul reprezintă un sterol saturat și neabsorbabil ca și colestanolul și tocmai datorită acestei proprietăți poate fi eliminat prin materiile fecale.

Biosinteza acizilor biliari,

Acizii biliari sînt compuși organici, biologic activi, rezultați din degradarea colesterolului. Acest proces de transformare biologică a fost dovedit prin folosirea colesterolului marcat cu deuteriu sau cu carbon radioactiv.

Ficatul reprezintă singurul organ capabil să oxideze aproape 70-80 % din colesterol și să-l transforme în acizi biliari. Rolul ficatului în metabolismul colesterolului este dublu, el participînd atît la sinteză cît și la degradarea lui, echilibru care este realizat de integritatea funcțională a hepatocitului. Acizii biliari se elimină conjugați cu glicocolul sau taurina.

Caracteristicile structurale ale acizilor biliari. Acizii biliari prezintă o structură caracterizată prin:

- inel sterolic saturat
- catenă laterală formată numai din cinci atomi de carbon care

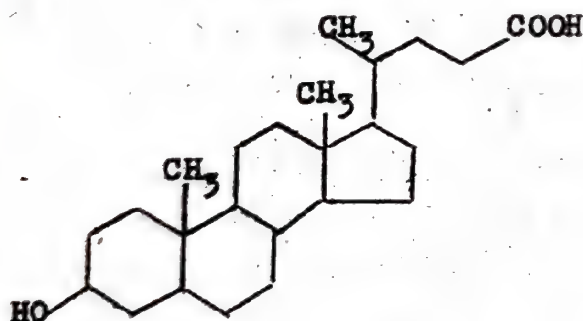
prezintă ca funcție terminală o grupare carboxil.

- deosebirea dintre ac. biliari se datorește prezenței în inelul sterolic a unor funcții hidroxilice suplimentare, în poziția 7 și 12 în afară de hidroxilul din poziția 3 care există și la colesterol.

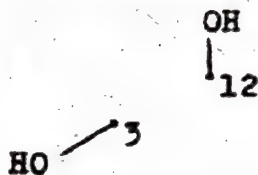
Cei trei acizi biliari sînt următorii: ac. litocolic, ac. dezoxicolic și ac. colic. Secvența de reacții în formarea acizilor biliari este următoarea:

Modificarea la nivelul inelului sterolic, prin hidrogenarea dublei legături de la C₅-C₆ și introducerea unor grupe hidroxil în inelul sterolic care fac ca prin numărul și poziția acestora hidroxili să se deosebească ac. biliari între ei

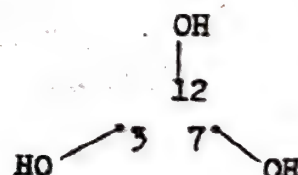
Clivarea catenei laterale, care se desfășoară printr-un proces oxidativ cu formare de CO₂, reacție catalizată de colesteroloxidaza, la care se alătură un echipament de cofactori (ATP, NAD, Mg⁺⁺). În final compuşii prezintă următoarea structură chimică:



Ac. litocolic



Ac. dezoxicolic



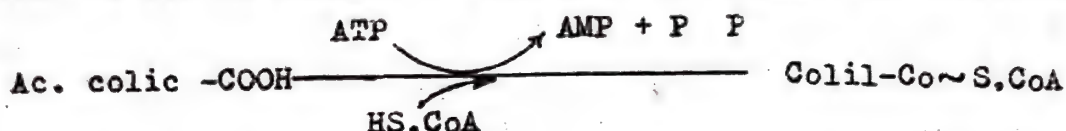
Ac. colic

Funcțiile ac. biliari sînt următoarele: asigură digestia și absorbția lipidelor, activează lipaza pancreatică, stimulează peristaltismul intestinal, intensifică funcția antitoxică a ficatului și formează complexi coleanici asigurînd transportul ac. grași prin mucoasa intestinală.

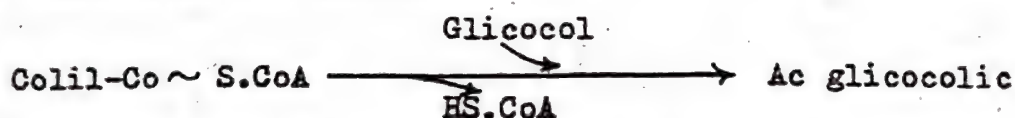
Excreția acizilor biliari, se face sub formă conjugată cu glicocolul și taurina. Procesul are loc între funcția carboxi-

lică a acizilor biliari și funcția aminică a acizilor aminați respectiv între care se stabilește o legătură amidică. Procesul de conjugare se realizează prin următoarea succesiune de reacții: activarea acizilor biliari și conjugarea lor.

Activarea acizilor biliari, are loc în prezența de HS.CoA și a moleculei de ATP ca donator de energie, cu formare de colil-CoA .



Conjugarea acizilor biliari cu glicocolul sau taurina duce la acidul taurocolic sau glicocolic.



Acizii biliari sintetizați, sînt eliminați prin bilă în intestin. Aici asistăm la un proces de reabsorbție prin peretele intestinal și prin vena portă ajung la ficat formînd un circuit enterohepatic. O parte din acizii biliari în proporție de 10 % sînt excretați prin materii fecale sub formă degradată.

Transformarea colesterolului în hormoni steroizi, are loc în etape enzimatice catalizate de sisteme specifice. Reacțiile caracteristice sînt de oxidoreducere și hidroxilare, implicînd modificări atît în catena laterală a colesterolului cît și a scheletului steroic. Ca urmare asistăm la transformarea colesterolului în pregnenolonă, progesteronă și în hormoni din grupa hormonilor corticosuprenalieni.

Reglarea metabolismului acizilor grași

Reglarea metabolismului acizilor grași, se referă atît la reglarea calitativă, adică la factorii care permit sinteza unui amestec dat de acizi grași într-un țesut determinat, cît și la reglarea cantitativă a metabolismului lor, legată de patru tipuri de factori: celulari, hormonal, nervoși și stimuli externi ai organismului.

Mecanismul reglării se exercită asupra acizilor grași cu catenă lungă (superioară lui C_{14}). Acizii grași cu catenă scurtă ($C_2 - C_{12}$) scapă tuturor controalelor. Aceștia din urmă diferă prin enzime specifice care asigură metabolismul lor, prin proprietăți fizice ca-

racteristice, o absorbție intestinală care urmează calea venei porte, spre deosebire de acizii grași cu catenă superioară lui C_{14} care urmează calea limfatică.

Ficatul, reține aproximativ 40 % din lipidele venei porte. Catabolismul la acest nivel se adresează la mai bine de 60 % din acizii grași, care merg pînă la stadiul terminal de acetat activ. Prin funcția lipopexică, ficatul fixează grăsimile iar prin cea lipodieretică desface grăsimile în produși ce sînt ulterior metabolizați. Lipaza reprezintă enzima principală care hidrolizează grăsimile. Lipaza din sînge este de origine hepatică.

Tesutul adipos este de asemeni sediul unei intense activități metabolice. Depozitul de grăsime este obiectul unei reînnoiri continue în acizi grași, a cărei perioadă de reînnoire a fost evaluată la opt zile la goarecii de experiență. Factorul nutrițional modifică aceste raporturi. În țesutul adipos sînt prezente două enzime, lipoproteinlipaza, activată de heparină și lipaza, activată de adrenalină și ATP.

Factorii lipotropi, ca colina, carnitina, joacă rol metabolic; colina ridicînd turnoverul fosfolipidelor ia carnitina participînd în procesul de degradare oxidativă a acizilor grași cu catenă lungă.

Factorii hormonal_i secretați de hipofiza anterioară, tiroidă, și pancreas, influențează metabolismul lipidic. Astfel, pancreasul, intervine prin secreția de insulină care activează lipogeneza, prin creșterea nivelului acetatului activ și a sintezei de $NADPH_2$ celular, și prin secreția de hormon lipocalic care activează formarea de fosfolipide la nivelul ficatului, micșorează cetonemia la diabetici și metabolizează grăsimile din ficat.

Sistemul nervos central exercită un control periferic și un control central. Parasimpaticul comandă stocajul grăsimilor, iar simpaticul lipoliza și metabolizarea acizilor grași liberi. Nucleul central median și nucleul latero-median sînt în relații directe cu centrul apetitului și al foamei care pot orienta metabolismul lipidic.

Tulburările metabolismului lipidic.

Obezitatea

Obezitatea se caracterizează prin depunerea patologică regională și generalizată de grăsimi, greutatea corpului crescând până la valori destul de mari.

Unele forme de obezitate sînt datorită leziunilor hipotalamice sau tulburărilor endocrine. Obezitatea obignuită, așa numita obezitate simplă se datorește aportului alimentar crescut și a unei activități musculare reduse. Deseori obezul, deși poate apărea ca un mîncător normal totuși, el consumă alimente concentrate. Ca urmare a aportului crescut de alimente, a unui fel de viață particulară, are loc creșterea în greutate a individului. Paralel se constată și unele tulburări ale metabolismului lipidic ce se manifestă prin creșterea constantelor biochimice legate de acestea.

Astfel, apare un paralelism între creșterea în greutate și concentrația colesterolului seric cu modificarea raportului beta/alfa lipoproteine. Creșterea concentrației moleculelor mari lipoproteice s-ar datora unei insuficiențe hepatice.

Prețul obezității este reprezentat de diabet și ateromatoză, diabetul fiind în general "nebulia oamenilor grași" iar obezitatea "poarta deschisă a diabetului".

Diabetul.

Cauza primară a diabetului o reprezintă hipoinsulinemia, care produce în mod direct o dereglare a metabolismului glucidic și indirect o perturbare a metabolismului lipidic. Dereglările mai importante ale metabolismului lipidic sînt: scăderea lipogenezei, acumularea de acetil-CoA, hiperlipemia, hipercolesterolemia și acidoza.

Scăderea lipogenezei, se datorește unei insuficiențe în utilizarea glucozei. O consecință a acesteia este scăderea concentrației de NADH_2 și NADPH_2 care se sintetizează în cursul metabolismului glucid. Scăderea sintezei acestora, care joacă rol în procesele de degradare a acizilor grași ca și în procesul de biosinteză reductivă, deplasează echilibrul în spre degradarea acizilor grași, ceea ce duce la formarea de corpi cetonici. În diabet raportul NADP/NADPH și NAD/NADH este crescut, datorită micșorării concentrației formelor

reduse. O consecință a acestui proces este deci dereglarea procesului de lipogeneză, care se manifestă printr-o scădere a sintezei de acizi grași și în același timp printr-o creștere a oxidării acestora ca un efect de compensație energetică.

Acumularea de acetyl-CoA.

Acumularea de acetyl-CoA se datorește faptului că ciclul lui Krebs nu este funcțional decât în parte și deci acetatul activ nu este ars în totalitate până la CO_2 și apă. Acumularea de acetat activ duce la o creștere a sintezei endogene de colesterol și la apariția de corpi cetonici.

Hiperlipemia, se datorește mobilizării excesive a grăsimilor de depozit, care încearcă, fără să izbutească, ca să suplinească utilizarea defectuasă a glucidelor.

Hipercolesterolemia favorizează procesul de ateromatoză.

Acidoza diabetică, Acumularea de acetat activ determină creșterea formării de corpi cetonici (acetoacetat, beta-hidroxibutirat, acetonă) care nu mai pot fi metabolizați în totalitate de către unele țesuturi. Ca urmare asistăm la o acumulare a acestora în sânge și apariția lor în urină constituind cetonemia și cetonuria. Cetoza este deci dependentă de o balanță echilibrată a acestor două procese. Faptul că corpii cetonici se elimină sub formă de săruri, deci consumă alcalii din organism, imprimă organismului și o stare de acidoză.

Hiperlipemia esențială

Sub termenul de hiperlipemie esențială se înțelege un sindrom caracterizat prin creșterea grăsimilor neutre din ser peste 7 g %, de etiologie necunoscută. Datorită faptului că în unele cazuri, hiperlipemia are un caracter familial, afecțiunea a primit denumirea de hiperlipemie familială.

De multe ori ea este pusă în evidență în mod întâmplător, după recoltarea sîngelui, etc. Prin separare, serul prezintă aspectul lăptos, care se datorește cantităților mari de chilomicroni. Aceștia sînt mult mai mari și mai bogați în colesterol și fosfolipide decât cei normali.

Acumularea de grăsimi neutre se face în special sub formă de

chilomicroni care din cauza deficitului depurării plasmatică, întârzie în ser și captează o parte din colesterol și fosfolipide.

Creșterea permanentă, nelegată de vreo altă afecțiune sau de o alimentație bogată în grăsimi, a lipidelor totale, constituie semnul major de laborator. Studiul electroforetic al grăsimilor, prin efectuarea unei lipidograme, prezintă o creștere a fracțiunii chilomicronilor și o creștere a beta-lipoproteinelor.

Colesterolul seric prezintă valori ridicate, creșterea fiind pe seama fracțiunii libere. Fosfolipidele sunt de asemenea crescute, raportul colesterol/fosfolipide fiind crescut peste unitate.

Făcînd proba de încărcare cu grăsimi, se observă o întârziere în apariția săgeții hiperlipemice și o întârziere în revenirea la valoarea inițială, a grăsimilor totale.

Ateroscleroza.

Ateroscleroza reprezintă o boală metabolică degenerativă în care tulburările metabolismului lipidic au o importanță majoră în apariția și dezvoltarea leziunilor aterosclerotice.

Sindromul umoral al aterosclerozei se caracterizează prin:

- modificarea cantitativă a lipidelor totale.
- dereglarea metabolică a colesterolului.
- inversiunea raportului colesterol/ fosfolipide.
- concentrația anormală de macromolecule complexe lipoproteice

Lipidele totale, sînt crescute atît în stadiul umoral preclinic cît și în faza funcțională al stadiului clinic al bolii, fiind urmată de hipercolesterolemie.

Hiperlipemia alimentară provocată, arată prezența unui vîrf hiperlipemic mai mare și o hiperlipemie prelungită, fapt ce traduce o scădere a toleranței la lipide.

Colesterolemia, prezintă valori destul de apreciabile. Pot exista însă și indivizi în aparență sănătoși, cu colesterolemie crescută și invers ateromatogi cu colesterol în limite normale,

Lipoproteinele, prezintă caracteristic pentru ateroscleroză, creșterea fracțiunii beta, fracțiune bogată în colesterol. Determinarea beta lipoproteinelor, reprezintă cel mai fidel și constant test biochimic pentru faza clinic manifestă a aterosclerozei.

P R O T I D E

Rolul protidelor ca substrat de bază al substanței vii, face ca ele să se diferențieze în funcție de natura lor individuală sau de specie.

Structura moleculelor proteice, relația între funcția lor biologică și activitate este problema principală a biochimiei contemporane.

O clasificare riguroasă a proteinelor este greu de făcut; există criterii de împărțire foarte variate, putându-se clasifica proteinele după solubilitatea lor, după compoziția chimică, etc.

O clasificare generală a proteinelor se poate face astfel:

- proteine simple, holoproteine sau proteine propriu zise, care prin hidroliză dau exclusiv acizi aminați și
- proteide, heteroproteine sau proteine conjugate, care mai conțin glucide, lipide sau alte substanțe.

Proteinele simple conțin aproximativ 50 % C, 7 % H, 23 % O₂, 16 % N, 0-3 % S. Aceste proteine sînt copolimeri liniari ai α -aminoacizilor în care unitățile sînt legate prin legături peptidice. Moleculele care conțin numai secvențe scurte de aminoacizi sînt cunoscute sub numele de peptide sau polipeptide.

Proteinele conjugate sînt formate pe lîngă aminoacizi și din alți compuși care constituie gruparea prostetică. Gruparea prostetică poate fi formată din acizi nucleici, oligo sau polizaharide, lipide, ioni metalici, etc. Deci proteinele conjugate la rîndul lor vor putea fi împărțite în mai multe categorii în funcție de natura acestui grup prostetic.

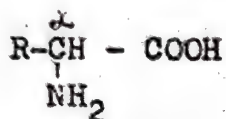
AMINOACIZII

Sînt substanțe cu funcții mixte, caracterizate prin prezența grupei -NH₂ situată în general în poziție alfa față de gruparea -COOH la majoritatea aminoacizilor naturali.

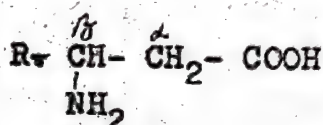
În funcție de poziția grupării aminice în moleculă, față de gruparea carboxil, aminoacizii sînt de mai multe feluri: α , β , γ , etc.

Unii aminoacizi au în structura lor două sau mai multe grupări aminice sau carboxilice, sau alte grupări ca: -OH, -SH pe lângă cele două funcții de bază.

Aminoacizii se denumesc, conform nomenclaturii raționale, prin adăugarea prefixului amino la numele acidului, indicând totodată poziția grupei aminice în moleculă. Pe lângă această denumire, în special pentru aminoacizii naturali, se utilizează în continuare și denumiri uzuale.



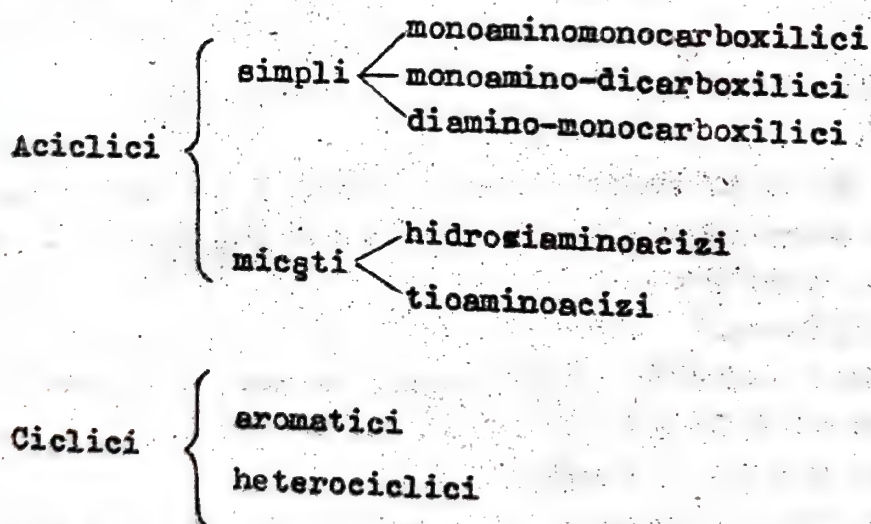
α -aminoacid



β -aminoacid

Aminoacizii în stare liberă se găsesc în cantitate foarte mică.

O împărțire a aminoacizilor se poate face în primul rând după numărul grupărilor funcționale bazice sau acide, sau după forma catenei - liniari sau ciclici.



Se mai pot clasifica în: aminoacizi esențiali, pe care organismele animale nu-i pot sintetiza (ei fiind procurați prin alimentație) și aminoacizi neesențiali, pe care organismul îi sintetizează.

În structura proteinelor animale au fost identificați circa 22 aminoacizi, unii din ei fiind acizi aminați esențiali.

Structura aminoacizilor.

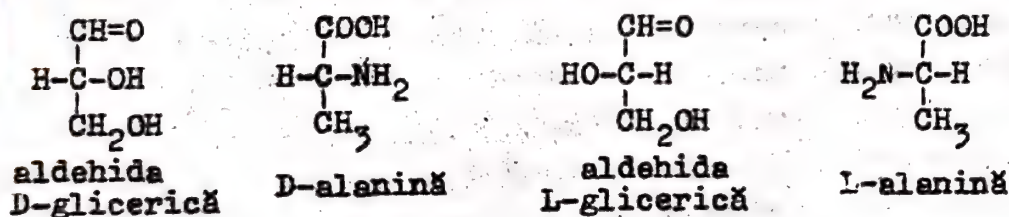
Aminoacizii naturali, cu molecula mai mare de 2 atomi de C, avind în structură un carbon asimetric, prezintă activitate optică.

Interrelațiile în configurația aminoacizilor au fost stabilite pe baza comparării cu configurația acidului L-lactic, care la rândul său a fost comparat cu L-gliceraldehida.

În cazul seriilor D și L a aminoacizilor, semnificația este oarecum diferită față de zaharuri. La aminoacizi, se referă la configurația atomului de C asimetric vecin cu gruparea -COOH .

Toți aminoacizii din proteinele naturale au aceeași configurație absolută la carbonul alfa, care este de obicei notată cu L în seria aminoacizilor, dar care nu se referă la direcția de rotire a planului luminii polarizate.

În moleculele proteice sînt prezenți numai L-aminoacizii pentru care sistemele enzimatice posedă specificitate de substrat, pot fi deci asimilați de către organismele superioare; altfel spus configurația aminoacizilor are o deosebită semnificație biologică.

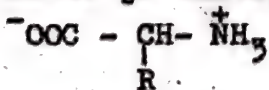


În ceea ce privește sensul rotirii planului luminii polarizate, s-a constatat experimental că, D-alanina rotește spre stînga (-), iar L-alanina spre dreapta (+).

Proprietăți fizice.

Sînt substanțe incolor, cristalizate, se topesc la temperaturi ridicate. Sînt solubili în apă și insolubili în dizolvanți nepolari, asemănîndu-se foarte mult cu electroliții.

Au caracter amfoter datorat prezenței celor două grupări funcționale, acidă și bazică. Au structura unor amfioni sau ioni bipolari:



Formează săruri cu acizii și cu bazele. În mediu acid se comportă ca baze, iar în mediu bazic ca acizi:





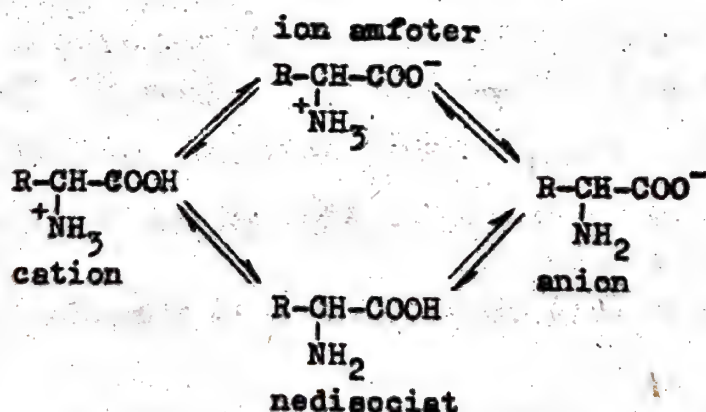
La adăugarea în soluția unui aminiacid, a unei baze sau acid, pH-ul soluției nu se schimbă apreciabil, proprietate pe care se bazează utilizarea aminoacizilor ca substanțe tampon.

Amfionul nu contribuie la transportul curentului, nu migrează în câmpul electric, fiind atras în mod egal de catod și anod.

La cele două reacții de mai sus, se poate determina constanta de ionizare acidă (K_a) și bazică (K_b) conform legii acțiunii maseilor, unde variația concentrației apei fiind mică va fi neglijată.

În legătură cu caracterul amfoter al aminoacizilor o importanță deosebită o are punctul izoelectric; acesta reprezintă pH-ul soluției la care aminoacidul este ionizat în mod egal ca acid și ca bază, deci conține în proporție egală anioni și cationi ($\text{pH}=\text{pH}_i$)

La un pH izoelectric (pH_i) acidul aminat nu migrează; există un amestec de formă nedisociată și formă disociată în egală măsură cu grupări acide și bazice (forma amfoteră):



Punctul izoelectric al aminoacizilor monoaminomonocarboxilici se află în jurul pH-ului neutru, imediat sub pH 7. Pentru aminoacizii monoamino-dicarboxilici pH_i este în mediu puternic acid, iar pentru diamino dicarboxilici pH_i se află în mediu bazic.

La $\text{pH} = \text{pH}_i$ solubilitatea aminoacizilor este minimă și bazat pe aceasta se poate determina pH_i al unui aminoacid.

Aminoacizii aromatici absorb lumina la lungimi de undă mici. Absorbția în ultraviolet a aminoacizilor permite dozarea spectrofotometrică a proteinelor.

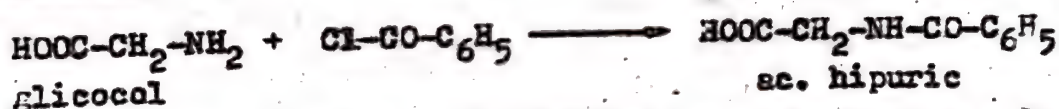
Proprietăți chimice.

Reacțiile aminoacizilor sînt acelea ale grupelor funcționale, carboxil, amino și diverselor altor grupe prezente în lanț.

1.- Reacții date de gruparea $-\text{COOH}$. Aminoacizii vor da reacțiile caracteristice acestei funcții: vor forma săruri cu hidroxizii alcalini și cu metale; cu alcoolii vor da reacții de esterificare, iar prin decarboxilare vor forma aminele respective.

2.- Reacțiile grupei amino ($-\text{NH}_2$).

- Acilarea grupei aminice duce la pierderea caracterului bazic și aminoacizii acilați vor avea tîria acizilor carboxilici obișnuiți. Se obțin derivați N-acilați cu ajutorul clorurilor acide. Ex. glicocolul cu clorura de benzoil duce la obținerea acidului hipuric, acesta reprezentînd pentru organism o posibilitate de detox. iere a acidului benzoic. Această reacție are loc la nivelul ficatului și a rinichiului.

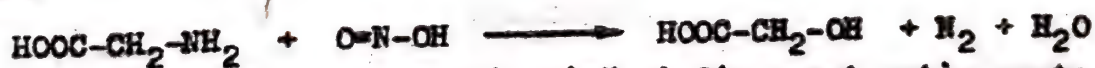


-Alchilarea aminacizilor conduce la obținerea de betaine: astfel glicocolul poate forma derivatul eusternar - betaina



Aceste betaine la rîndul lor sînt donoare de radical metil în diferitele reacții metabolice.

-Desaminarea cu acid azotos conduce la hidroxiacizi și degajare de azot:



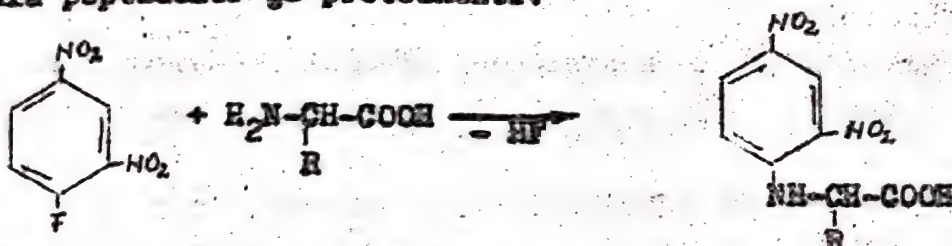
Această reacție este cantitativă și din acest motiv poate fi utilizată la dozarea cantitativă a grupelor $-\text{NH}_2$ din aminoacizi și proteine, prin metode -- Slyke. Prin desaminări reductive, în organism, sub influența enzimelor se obțin acizi saturați.

-Cu aldehidele, aminoacizii reacționează conducînd la compuși numiți baze Schiff, acestea fiind intermediari la un mare număr de reacții enzimatic:



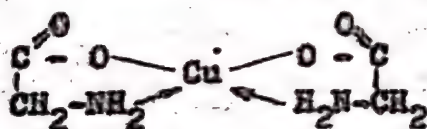
Pe această reacție se bazează titrarea cu hidroxizi alcalini a aminoacizilor (metoda Sørensen - formol titrarea).

- Cu dinitro-fluorbenzenul (DNFB), aminoacizii formează derivați cu spectru de absorbție caracteristic. Formarea acestor compuși este utilizată pentru identificarea aminoacizilor terminali din molecula peptidelor și proteinelor:



3.- Proprietăți datorate prezentei celor două grupe funcționale:

- Aminoacizii formează săruri complexe interne (chelate) cu metalele grele (Cu, Co, Mn); aceste complexe sînt greu solubile, stabile și colorate specific:

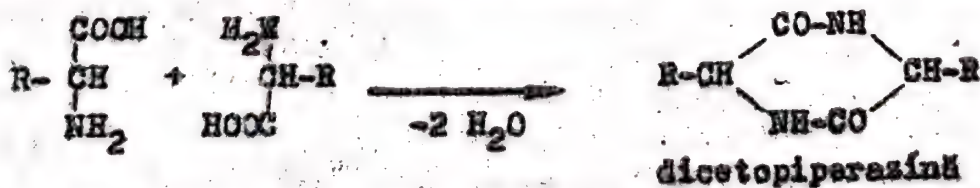


- Prin reacționarea moleculele de aminoacizi între ei formînd legături peptidice prin eliminarea intermoleculară de apă:



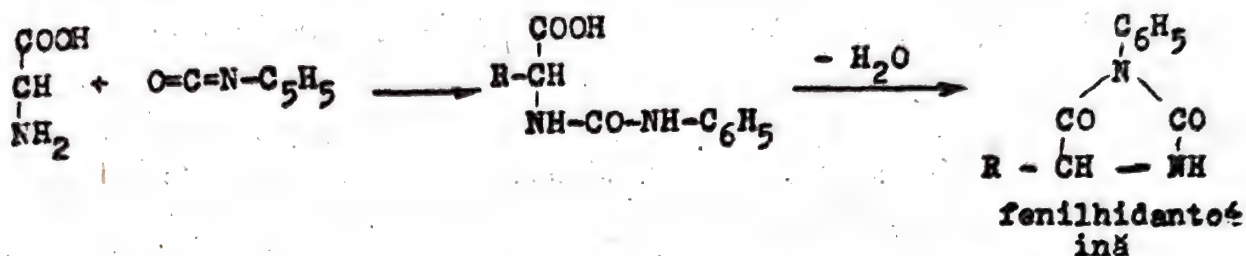
Grupele $-\text{NH}_2$ și $-\text{COOH}$ libere din dipeptidul astfel format pot fixa alți aminoacizi conducînd la polipeptide. Formarea acestor legături $-\text{CO}-\text{NH}-$ stă la baza sintezei proteinelor.

- Formează dicetopiperazină prin reacția între doi aminoacizi cu formarea a două legături peptidice și închiderea unui ciclu:



- Formează hidantoine (substanțe optice active) reacționînd cu

fenilizocianat sau fenilisotiocianat, reacție care este utilizată pentru identificarea aminoacizilor:



4.- Reacții ale aminoacizilor, proprii radicalului R:

- Aminoacizii cu grupări -SH în moleculă pot da unele reacții specifice cu Pb.

Vor da reacții caracteristice (oxidare, reducere, esterificare, eterificare) grupelor -OH existente în molecula hidroxiaminoacizilor;

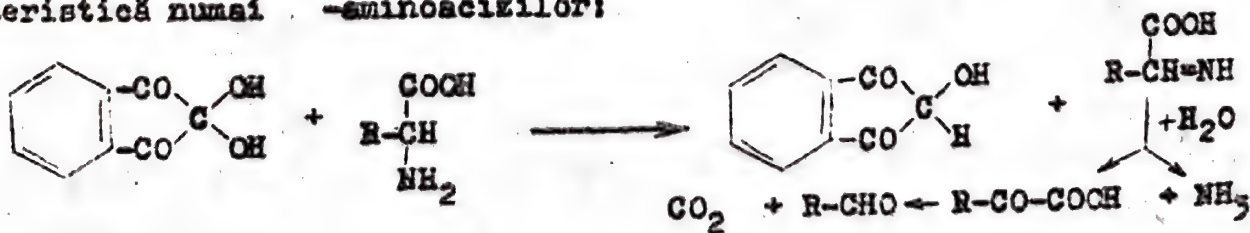
- Nucleul aromat, imprimă proprietatea aminoacizilor respectivi de a da reacții de halogenare, cuplare cu săruri de diazoniu.

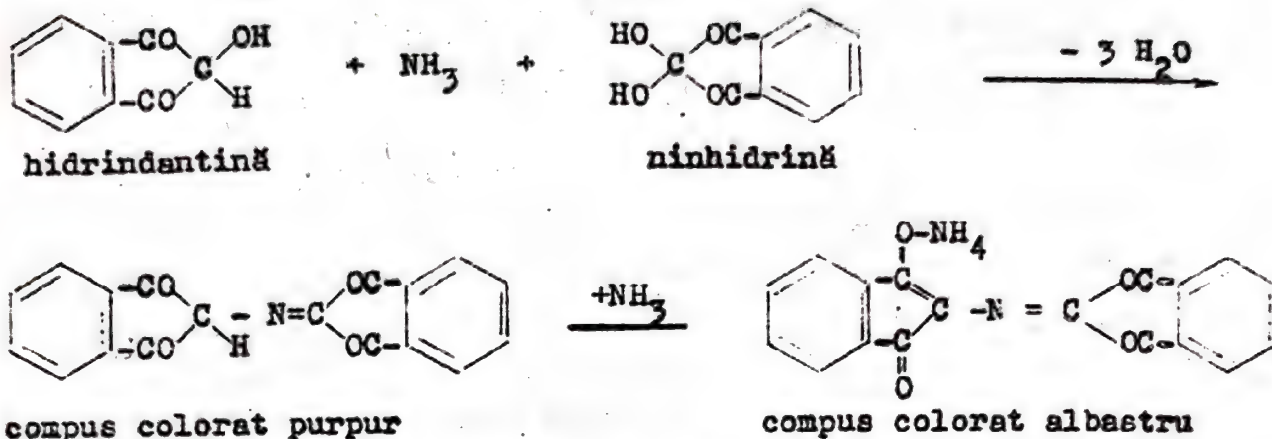
- Nucleul indolic imprimă caracteristici noi, dând posibilitatea formării compuşilor colorați, specifici.

- Sînt cunoscute o gamă variată de reacții specifice de culoare pentru grupările funcționale particulare din aminoacizi. Aceste reacții sînt utilizate în scopul determinărilor calitative și cantitative a aminoacizilor. În multe cazuri, aceste reacții pot fi utilizate pentru aminoacizii combinați în peptide sau în proteine.

Ex. de astfel de reacții de culoare este:

Reacția cu ninhidrină. Aminoacizii formează cu ninhidrina un complex colorat eliminînd NH_3 , CO_2 și o aldehydă. Reacția are loc într-o primă etapă cu formare de ninhidrină redusă, care apoi va reacționa cu o nouă moleculă de ninhidrină și cu NH_3 , eliberat în prima fază, formînd un complex colorat albastru care are maximum de absorbție la 570 nm. Eliberarea de CO_2 în această reacție este caracteristică numai aminoacizilor:





Această reacție este folosită la studiul identificării aminoacizilor prin cromatografie.

Principalii aminoacizi găsiți în proteine.

1. Aminoacizii alifatici monoamino monocarboxilici:

L-Glicocolul sau acidul aminoacetic. Acesta poate fi sintetizat de organism; nu prezintă activitate optică, este solubil în apă, are gust dulce.

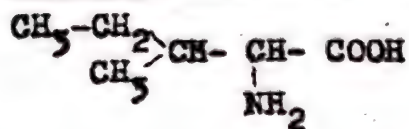
L-Alanina sau acidul α -aminopropionic. Este solubil în apă; se găsește sub formă de cristale, de culoare albă. Este sintetizat de organismul animal prin reacții de transaminare.

Oxidarea alaninei conduce la serină. Este printre puținii aminoacizi care se întâlnesc în natură și sub forma de β -alanină în constituția carnozinei și a anserinei.

L-Valina sau acidul α -aminoizovalerianic este indispensabil pentru om; este necesar, în special, pentru creșterea animalelor mici.

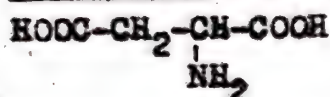
L-Leucina sau acidul α -aminoizocapronic se găsește în toate proteinele; deosebit de bogată în leucină este globina- leucina cristalizează repede și este puțin solubilă în apă.

L-Izoleucina c ntin nd în moleculă 2 C asimetrici se g se te sub forma a patru izomeri optivi.



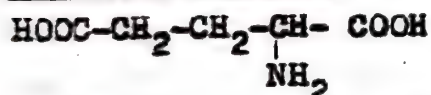
2. Acizi monoamino dicarboxilici:

L-Aspartic sau acidul α -aminosuccinic este un component al tuturor proteinelor-; cristalizează, este pu in solubil în apă. Se g se te mai ales sub formă de asparagină (amida corespunzătoare acidului aspartic).



Pentru organismul animal reprezintă o sursă de acid citric fiind un precursor al acestuia.

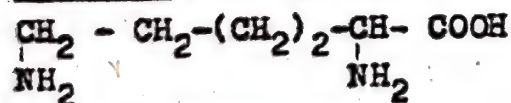
Acidul L-Glutamic sau acidul α -aminoglutaric este unul din produsele multor reacții metabolice, constituind totodată  i substratul unor enzime.



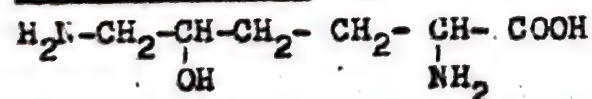
 n organismele animale se g se te liber  i sub formă de glutamină (amida acidului glutamic). Este indispensabil celulei nervoase. Se întilnește în natură  i sub forma D-glutamic în special în proteinele tumorilor canceroase.

3. Aminoacizii diamino monocarboxilici:

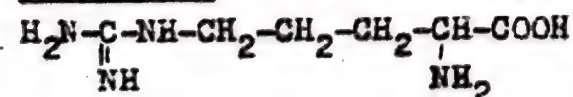
L-Lizina este un aminoacid solubil în apă; indispensabil organismului animal; stimulează procesele de osificare.



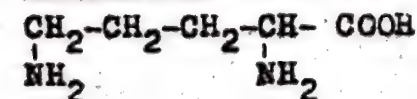
L-Hidroxilizina sau acidul diamino- δ -hidroxi caproic



L-Arginina sau acidul α -amino guanidino-valerianic.  n ficat este hidrolizată de către arginază cu formare de ornitină  i uree.

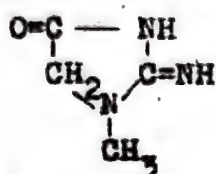


L-Ornitina nu se g se te în structura proteinelor- Are rol în procesele de detoxifiere.



Creatina sau acidul N-metil-guanidin acetic se găsește în mușchii vertebratelor cu rol în contracția musculară sub formă fosforilată.

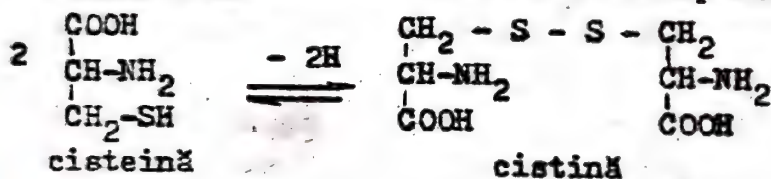
Se poate transforma în amida internă numită creatinină:



4. Aminoacizii cu sulf în moleculă:

Sînt principalii compuși reducători în organism, deoarece grupa -SH cedează ușor hidrogenul. De asemenea radicalul -CH₂ legat prin intermediul sulfurii, are o reactivitate mult mai mare, utilizîndu-se ca agent de metilare.

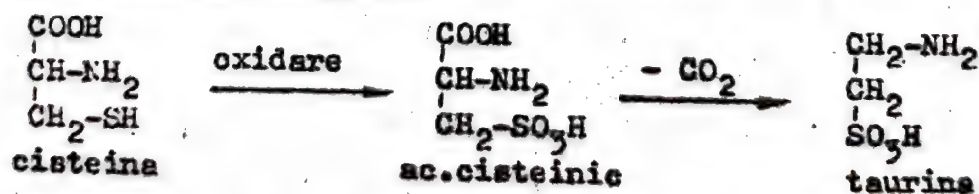
L-Cisteina este un aminoacid indispensabil pentru organism cu rol



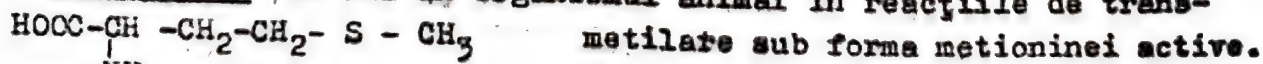
important în procesele de oxidoreducere din organism, oxidîndu-se la cistină. Datorită acestei reacții reversibile,

sistemul cisteină- cistină participă la reacția de transport de hidrogen în cadrul respirației. Cistina se găsește în scleroproteine. Este greu solubilă în apă, în condiții deosebite formează calculi vezicali și renali. Cisteina intră în componența unui tripeptid (glutathionul redus), iar cistina în componența glutathionului oxidat.

În organismul animal, prin oxidare și decarboxilare, cisteina conduce la formarea taurinei care se cuplează cu acizii biliari sub forma acidului taurocolic.



L-Metionina cu rol în organismul animal în reacțiile de trans-



metilare sub forma metioninei active.

Este cel mai indispensabil aminoacid pentru organism mai ales în perioada de creștere. Are totodată acți-

țiune protectoare asupra ficatului.

5. Hidroxiaminoacizi:

L-Serina sau acidul α -amino- β -hidroxipropionic, are rol important în sinteza cisteinei, a triptofanului; în biosinteza fosfatidelor.

$$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OH}$$

L-Treonina, acidul α -amino- β -hidroxibutiric, pentru organismul animal, este un aminoacid esențial deoarece este sintetizat numai în celula vegetală.

$$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_3$$

6. Aminoacizi aromatici:

L-Fenilalanina sau acidul α -amino- β -fenilpropionic este un aminoacid esențial. Participă la sinteză hormonilor tiroidieni. Se găsește în toate proteinele vegetale și animale. Este o substanță albă, puțin solubilă în apă.

$$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$$

L-Tirozina sau acidul α -amino- β -hidroxifenil propionic. Este puțin solubil în apă. Pentru organismul animal este important deoarece poate conduce la obținerea adrenalinei, tiroxinei și tiraminei. Structura fenolică conferă tirozinei proprietatea de a da reacția Millon (reacție specifică, de culoare, cu azotat mercurios și mercuric).

$$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$$

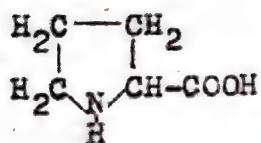
7. Aminoacizi heterociclici:

L-Triptofanul, sau indolilalanina, are în structură un nucleu indolic. Este unul din aminoacizii cu rolul cel mai complex în organism. Este factor alimentar indispensabil;

$$\text{Indol}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$$

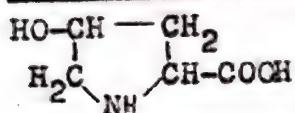
participă la sinteza acidului nicotinic și deci a vitaminei PP și a coenzimelor nucleotidice. Lipsa triptofanului din organism duce la tulburări foarte grave. În intestin este transformat în indol, indoxil și scatol, care apoi la nivelul ficatului prin cuplare, sunt eliminate ca pigmenți urinari indolici.

L-Prolina sau acidul α -pirolidincarboxilic se găsește în toate



proteinele animale și vegetale. Prin oxidare și deschiderea ciclului conduce la acid glutamic.

L-Hidroxiprolina este derivatul hidroxilat al prolinei. Este solubilă în apă și are tendința de oxidare conducând la pirol.



Aminoacizii esențiali nu pot fi sintetizați de organism, ei fiind introduși prin alimentație. Din această grupă fac parte: valina, leucina, izoleucina, treonina, metionina, lizina, triptofanul, fenilalanina. Lipsa acestora din alimentație determină o serie de tulburări foarte grave.

PEPTIDE

Sînt substanțe formate din mai multe molecule de aminoacizi; în funcție de numărul acestora împart în: oligopeptide, cu număr mic de aminoacizi și polipeptide, cu număr mare de aminoacizi.

În general, peptidele rezultă din două sau mai multe molecule de aminoacizi, uniți prin legături peptidice ($-\text{CO}-\text{NH}-$).

Oligopeptidele se pot împărți la rîndul lor, după numărul de resturi de aminoacizi puși în libertate la hidroliză, în: dipeptide, tripeptide, tetrapeptide, etc.

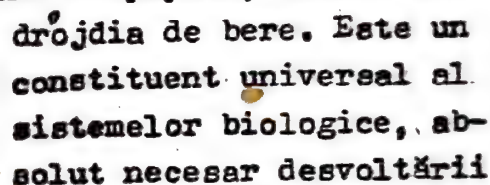
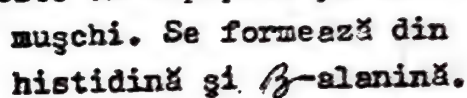
Denumirea peptidelor se formează prin adăugarea terminației $-\text{il}$ la acidul aminat al cărui carboxil intră în reacție. Pentru a cunoaște mai bine o peptidă, pe lângă felul și numărul aminoacizilor care pot fi puși în libertate prin hidroliză, trebuie să se cunoască și succesiunea acestora în moleculă, deci secvența lor.

La peptidele cu număr mic de aminoacizi în moleculă se mai întîlnesc și denumiri uzuale.

Glicilglicina, dipeptidul obținut din două molecule de glicocol: $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

Polipeptidele sînt lanțuri mari, conținînd un număr însemnat de legături peptidice și resturi de aminoacizi pînă la 100.

Peptidele, în special cele cu masă moleculară mică, sînt solubile în apă și insolubile în alcool; au caracter amfoter; punct de



glutathion oxidat (G-S-S-G)

Glutathionul protejează enzimele tiolice. Menținerea glutathionului, în țesuturi, în stare redusă este realizată de către glutathion reductază alături de sistemele NADP reducătoare. În eritrocitele

umane există un mecanism de oxidare a G-SH sub acțiunea glutathion peroxidazei.

De asemenea, substanțe cu structură polipeptidică sînt unii hormoni ca: insulina, glucagonul, vasopresina.

Sinteza polipeptidică

Peptidele se pot sintetiza prin reacția între o grupă carboxil activată, a unui aminoacid și gruparea aminică a altui aminoacid.

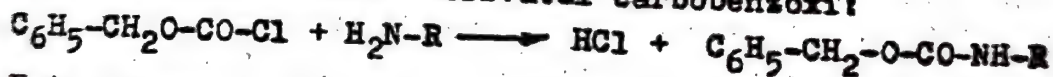
Această sinteză comportă mai multe etape:

I - În prima etapă are loc blocarea grupărilor $-COOH$ și $-NH_2$ care nu sînt angajate în legătura peptidică.

Deoarece gruparea carboxil activată, reacționează și cu alte grupe aminice, nu numai cele din poziție α sau chiar cu grupele aminice a altor aminoacizi, aceste grupări aminice care nu vor fi angajate în legătura peptidică vor fi blocate, fiind astfel excluse din reacție.

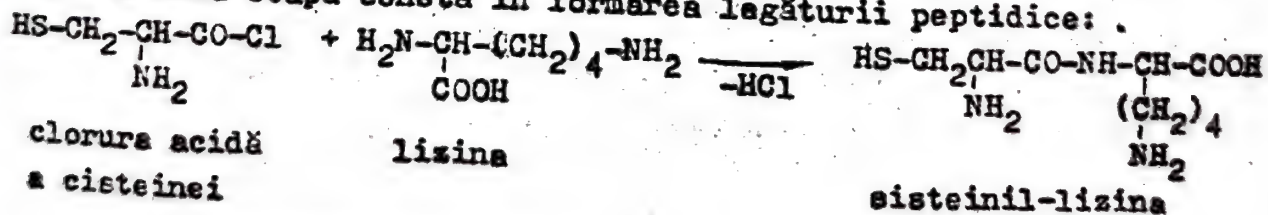
Este necesară și blocarea grupelor carboxil care nu sînt implicate în legătura peptidică. Blocarea acestora se realizează prin formarea de esterii.

Blocarea grupelor $-NH_2$ se face cu agenți blocanți de genul benzilclorocarbonat formînd derivatul carbobenzoil:



Este necesară, în același timp și blocarea fiecărui lanț lateral (R) de diverși aminoacizi.

II - A doua etapă constă în formarea legăturii peptidice:



- A treia etapă, după formarea legăturii peptidice, este de eliminare a agenților blocanți, care variază la fiecare caz în parte.

Sinteza numeroaselor polipeptide este foarte dificilă și extrem de îndelungată. Tehnicile clasice se folosesc doar pentru sinteza octapeptidelor de genul vasopresină și ocitocină.

Recent, Merrifield a dezvoltat o tehnică automată, numită metoda în „fază solidă” de sinteză, care a permis o mare simplifica-

re. Prin acest procedeu, esențial este realizarea unei legături covalente a aminoacidului C-terminal ($-\text{COOH}$) din polipeptid cu o rășină insolubilă. Compusul format prin atașarea la rășină va reacționa apoi cu un aminoacid activ, pentru formarea unui dipeptid blocat, fixat pe rășină. După fixarea succesivă de diferiți acizi aminați, peptidul este separat de rășină.

Procesul este rapid și cu un randament excelent al produsului final. Sînt necesare astfel, aproximativ 3 ore pentru sintetizarea legăturii peptidice.

PROTEIDE.

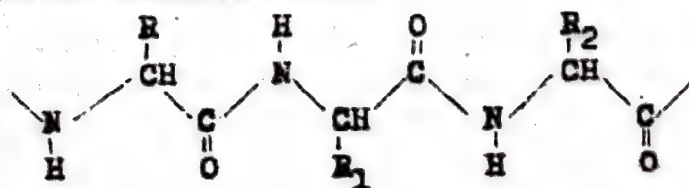
Sînt substanțe macromoleculare complexe, esențiale materiei vii. În protide sînt incluse proteidele care prin hidroliză eliberează numai aminoacizi, fiind numite holoproteide sau proteine propriu zise și proteidele care prin hidroliză eliberează pe lîngă aminoacizi și o componentă neproteică, acestea fiind heteroproteidele sau proteinele conjugate.

PROTEINE.

Toate procesele metabolice, inclusiv transformările energetice se desfășoară sub un permanent control enzimatic, iată deci un rol esențial al proteinelor. Un alt rol important îl au în transportul substanțelor; rol de substanțe de rezervă, contractilă, de protecție, etc. Datorită stării coloidale, proteinele au rol în reglarea tensiunii superficiale, a presiunii osmotice, echilibrului ionic, potențial electric, în reglarea pH-ului datorită proprietăților lor de a funcționa ca substanțe tampon.

Structura proteinelor

Macromolecula proteică este formată dintr-un număr mare de aminoacizi uniți prin legături covalente. Legătura peptidică se poate realiza între gruparea $-\text{COOH}$ a unui aminoacid și $-\text{NH}_2$ a altui aminoacid; mai multe asemenea legături, între mai mulți aminoacizi formează lanțurile polipeptidice.



Ca urmare a combinării în mai multe moduri a aminoacizilor, apare o mare varietate de proteine, care se diferențiază între ele prin modul de organizare, de așezare a lanțurilor polipeptidice. Organizarea spațială, la rândul ei este dependentă și de radicalul R care conține grupări $-NH_2$, $-COOH$, $-OH$ sau $-SH$.

Pentru că proteinele au în molecula lor catene de dimensiuni mari, cu structuri interne diferite, pot adopta în spațiu diverse orientări, sau pot interacționa între ele, este necesară clasificarea arhitecturii lor moleculare, complexe, în mai multe nivele de organizare numite structuri: primară, secundară, terțiară și cuaternară.

Structura primară se referă la legătura covalentă a lanțului peptidic și la secvența și natura resturilor aminoacizilor.

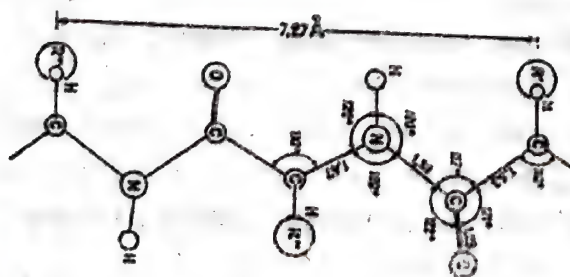
Structura secundară se referă la un aranjament regulat care se repetă în spațiu, a catenei polipeptidice de a lungul unei dimensiuni. Această structură este evidentă la proteinele fibroase, unde catenele polipeptidice au o conformație extinsă sau sub formă spiralată. Aceeași structură o au catenele polipeptidice a proteinelor globulare.

Structura terțiară se referă la modul cum catena polipeptidică este curbată sau faldată în cele trei dimensiuni, pentru a forma o structură compactă a proteinelor globulare.

Structura cuaternară se referă la modul cum catenele individuale, polipeptidice, a proteinei, cu două sau mai multe catene, se află în relație între ele.

Termenul de conformație se utilizează în general pentru structurile combinate, secundară, terțiară și cuaternară a proteinelor.

Structura primară se mai numește și secvența aminoacizilor. Legătura peptidică a fost studiată prin metoda difracției razelor X

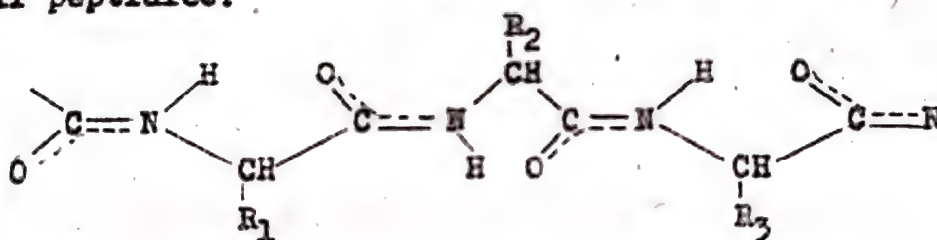


prin cristalele de peptide sintetice, constatându-se valoarea distanțelor interatomice într-o catenă și unghiurile dintre atomii componenți ai secvenței respective (fig. alăturată).

Perioada de identitate între resturile de aminoacid a fost găsită

de 7,27 Å, iar distanța interatomică C-N (din legătura peptidică) este mai mică decât în mol normal. Această legătură nu este flexibilă ca legătura simplă, ci este rigidă, avînd caracter parțial de dublă legătură, încît atomii legăturii peptidice nu se pot roti liber. În jurul legăturii simple, ce încadrează legătura peptidică, se produc rotații care vor imprima anumite conformații lanțurilor polipeptidice.

În catena polipeptidică, scheletul este alcătuit din atomi de C carbonilici, atomi de N iminici și atomi de C din poziția alfa ai aminoacidului, formînd catenele în zigsag. Legat de rigiditatea legăturii peptidice s-a observat că ea este situată în același plan, iar planul legăturii peptidice următoare este rotit cu un număr de grade. Atomii legăturii peptidice sînt coplanari, iar resturile aminoacizilor R_1 , R_2 , R_3 alternează de o parte și de alta a planului legăturii peptidice:



Determinarea structurii primare poate fi făcută sub două aspecte: identificarea calitativă și estimarea cantitativă a resturilor de aminoacizi prezente și determinarea secvenței.

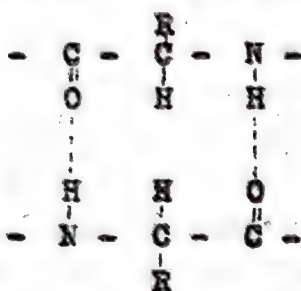
Numărul lanțurilor polipeptidice se stabilește prin determinarea numărului aminoacizilor N-terminali sau C-terminali, pentru că, fiecare catenă are la una din extremități o grupare α -amino liberă iar la cealaltă, o grupare α -carboxilică liberă. S-a convenit ca aminoacidul N-terminal să fie la stînga lanțului, iar cel C-terminal la dreapta lanțului polipeptidic.

Aminoacizii N-terminali se determină cu ajutorul reactivilor specifici 2,4-dinitrofluorbenzen, fenilizotiocianat.

Aminoacizii C-terminali se pot determina cu reactivii: hidrazina, acidul performic, mercaptoetanolul, enzime.

Determinarea secvenței aminoacizilor, în produșii de degradare se face prin identificarea naturii aminoacizilor.

Structura secundară. Aceasta definește orientarea spațială a lanțului polipeptidic, datorită legăturilor de H dintre grupările CO și NH ce aparțin diferitelor legături peptidice din aceeași catenă sau din catene separate. Redăm alăturat exemplul de legături de H.

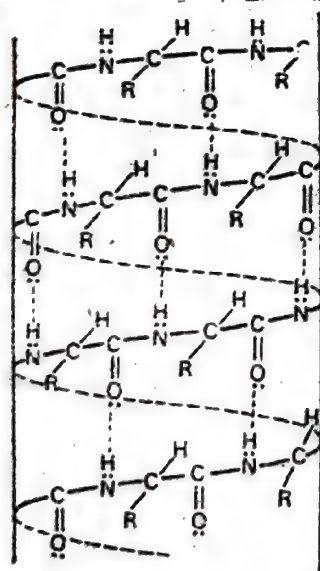


Studiile lui Pauling și Corey stabilesc criteriile care stau la baza formării structurii secundare: a) atomii legăturii peptidice sînt coplanari și aparțin aminoacizilor seriei L; b) formarea unui număr maxim de legături de H care să asigure o stabilitate maximă; c) atomul de H din legătura de H să fie

cît mai aproape de o linie imaginară ce unește cei doi atomi ai legăturii peptidice și anume de O din grupa CO și N din NH.

S-au elaborat două modele teoretice limită; cel spiralat sau helicoidal, ce se realizează prin răsucirea în spirală a catenei polipeptidice, și care, are la bază legăturile de H intracatenare, și modelul în foaie pliata, realizat prin plierea catenei, avînd la bază legăturile de H intercatenare.

Modelul helicoidal sau α -helix, rezultă prin răsucirea catenei polipeptidice în jurul unui cilindru imaginar cînd elicea poate

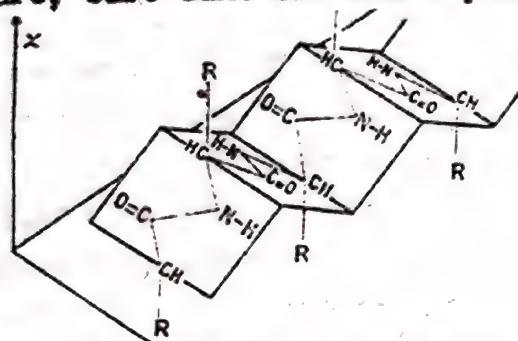


Structura α helix a proteinelor.

să apară sub două forme: cu sensul de învîrțire spre dreapta și spre stînga. Fiecare spirală este formată din 3,6 unități de aminoacid; spirele au un ax de simetrie longitudinal, distanța între două spire fiind de 5,4 Å. Radicalii R ai aminoacizilor sînt dispuși în afara helixului și între ei pot apărea interacțiuni, astfel că structura helicoidală (secundară, depinde de secvența aminoacizilor (de structura primară). Elicea α -dreaptă este mai stabilă și la ea se referă structura secundară. Această aranjare spațială este menținută datorită le-

găturilor de hidrogen. În acest model repetarea resturilor de aminoacizi se face după 5 spire, care reprezintă aproximativ 18 aminoacizi.

Modelul în foaie pliată este caracteristic proteinelor fibrilare, β -keratinelor și se bazează pe legăturile de H intermoleculare, care sînt orientate perpendicular pe direcția catenei principale.

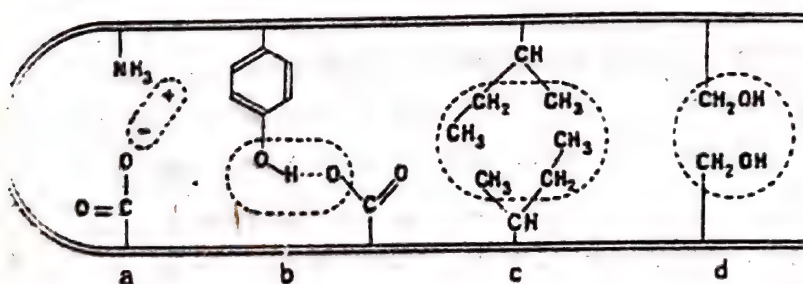


Modelul straturilor pliate.

Această structură este de două tipuri: paralele și antiparalele.

Metodele de investigare a structurii secundare utilizează metode fizico-chimice ca: spectroscopia în infraroșu, dispersia rotației optice și metoda schimbului izotopic.

Structura terțiară, este un grad de organizare superior și reprezintă interacțiunea dintre resturile aminoacizilor din catenele polipeptidice (R). În această arhitectură, mai multe α -helixuri se înfășoară sub forma unor suprahelixuri, fiind suprestructuri. În menținerea structurii terțiare sînt implicate forțe de atracție între catenele laterale, care pot ajunge în poziții favorabile formării legăturilor de tipul:



țiară.

turii moleculei, deci interacționează ușor cu solventul;

b - legăturile de H formate între gruparea fenolică a tirozinei și un rest carboxilic prezent de-a lungul catenei;

c - interacțiunea lanțurilor laterale nepolare (legături hidrofobe, sau apolare);

d - legături prin forțe van der Waals.

Aceste legături caracteristice structurii terțiare proteice sînt mai labile decît legăturile chimice obișnuite. Dezorganizarea unei astfel de structuri complexe, aduce cu sine pierderea proprietăților biologice a proteinelor.

Forma moleculelor proteice nu se datorește numai factorilor pur structurali ci și factorilor de mediu. Replierea, desfăcerea catenelor, depinde de pH și salinitatea mediului, de prezența unor compuși chimici, de presiune, temperatură. Determinarea structurii terțiare se realizează prin metoda difracției razelor X.

Structura cuaternară este cel mai înalt grad de organizare a proteinelor și constă în agregarea a două sau mai multe molecule proteice identice sau ușor diferite structural. Aceste agregate sînt unite între ele prin aceleași tipuri de legături ca și în cazul structurii terțiare, acționînd intercatenar.

Un astfel de nivel înalt de organizare a unităților monomerică poate fi esențială în activitatea unor proteine, cum ar fi protein-enzimele. Exemplu tipic de structură cuaternară îl oferă hemoglobina, care are molecula formată din patru lanțuri polipeptidice, fiecare cu structură primară, secundară, terțiară. Lanțurile polipeptidice fiind legate între ele prin legături de H, forțe van der Waals, legături polare.

Nivelele superioare de organizare a structurii proteinelor sînt condiționate de structura primară, dovadă fiind faptul că, prin substituția unui aminoacid cu altul în unul din lanțurile moleculei de hemoglobină, rezultă o moleculă diferită atît structural cît și funcțional. Deci structura primară determină organizarea structurală a nivelelor superioare și corelarea dintre funcțiile biologice și nivelul primar de organizare a moleculei.

Se utilizează și noțiunea de conformație în lanț, care, pe lîngă noțiunea de structură primară, secundară, terțiară și cuaternară, privește macromolecula proteică sub aspectele: secvențele aminoacizilor din catenele polipeptidice și conformația catenei.

Acest model al conformației în lanț scoate în evidență faptul că structura tridimensională a proteinelor, care are rol foarte important în determinarea funcțiilor biologice, reprezintă rezultatul



unor strânse interacțiuni între secvența aminoacizilor din catenă și parametrii fizico chimici ai mediului intern în care se desfășoară activitatea biologică a proteinelor respective.

Stabilirea structurii complete a proteinelor presupune izolarea și purificarea lor, determinarea masei moleculare, identificarea aminoacizilor și modul lor de legare, deci a secvenței exacte.

Proprietăți fizico chimice

- Greutatea moleculară a proteinelor este foarte mare (de la zeci de mii la 1 milion). Determinarea greutatei moleculare se poate face prin ultracentrifugare, când viteza de sedimentare este direct proporțională cu greutatea moleculară; prin măsurarea presiunii osmotice a proteinelor, viteza de difuzie, viteza de filtrare prin gel sau a vîscozității.

- Activitatea optică, este dată de C asimetric din structura aminoacizilor, și de asimetria generală a arhitecturii macromoleculare, când proteina are structură helicoidală. Proteinele native rotesc planul luminii polarizate cu -30° pînă la -70° , iar cele denaturate au o levorotație specifică mărită; această mărire se datorește clivării legăturii S-S, modificării conformației lanțului polipeptidic, a hidratării.

- Caracterul amfoter este dat de aminoacizii constituenți, care prezintă acest caracter datorită grupelor aminice și carboxilice. Datorită caracterului amfoter, proteinele acționează ca sisteme tampon, asigurînd astfel un mijloc de apărare a organismului față de variațiile de pH, menținînd constant echilibrul acidobazic.

Albuminele care sînt proteine acide, au grupări $-COOH$ libere, pe cînd protazinele sau histonele, proteine bazice, au cu precădere grupări $-NH_2$ libere.

La valoarea $pH =$ punctul izoelectric, molecula proteică are solubilitate, vîscozitate, presiune osmotică, reactivitate chimică, minime. Pentru albumine, punctul izoelectric se află în zona acidă ($pH = 4,8$), iar pentru histone în zona alcalină ($pH = 12$). De aceea pentru izolarea dintr-un amestec, o proteină se precipită la punctul izoelectric.

Sarcinile electrice libere, determină puncte izoelectrice di-

ferite, anumitor proteine și conferă acestora proprietatea de a se deplasa într-un câmp electric cu viteze inegale. Această mobilitate electrică a proteinelor este în funcție de pH-ul mediului în care proteinele sînt dizolvate, de concentrația ionică a cesteia, de intensitatea cîmpului electric, temperatură. Metoda electroforetică fiind una din posibilitățile de fracționare a proteinelor serice și în general pentru amestecuri de proteine.

- Solubilitatea. Unele sînt solubile în apă, altele insolubile iar unele se solvă în soluții saline diluate, în soluții acide sau bazice. Solubilitatea în apă depinde de natura, numărul și așezarea în lanț a aminoacizilor moleculei proteice, de existența grupărilor hidrofiele, de pH și concentrația în săruri a soluției. Grupările polare favorizează solvirea în apă. Proteinele nu difuzează prin membranele cu pori de ordinul milimicronilor, din cauza dimensiunilor moleculei; bazîndu-se pe această proprietate, se pot separa proteinele de anumite săruri din soluție, ai căror ioni trec prin membranele de dializă.

Faptul că proteinele formează soluții coloidale și că macromolecula este încărcată electric, repartitia diferiților ioni de o parte și de alta a membranelor semipermeabile din organism, poate fi dirijată de un echilibru de tip special, numit echilibru de membrană (Donnan) întîlnit în sistemele biologice.

- Precipitarea proteinelor se poate realiza prin adăugarea de săruri ale metalelor alcaline, sau solvenți organici miscibili cu apa la soluția proteinei, cînd precipitarea este reversibilă.

Are loc o precipitare ireversibilă cînd soluției de proteină i se adaugă săruri ale metalelor grele (CuSO_4 , HgCl_2), acizi minerali (tungstic, azotic, perlocic) sau unii acizi organici complecși (fosfotungstic, tricloracetic, sulfo salicilic). Această precipitare ireversibilă are loc cu producerea unor transformări chimice mai profunde a proteinelor (denaturarea).

- Denaturarea este modificarea structurală datorată acțiunii agenților fizici (temperatură, pH) și chimici asupra proteinelor, care este însoțită de pierderea activității fiziologice. Mecanismul de acțiune constă în formarea complexelor metalice insolubile.

- Hidroliza constă în desfacerea legăturii peptidice, cu eliberare în final a aminoacizilor constituenți. Hidroliza se poate face sub influența acizilor, bazelor sau a enzimelor proteolitice.

- Reacții de culoare. Reacțiile caracteristice aminoacizilor pot fi utilizate și la analiza proteinelor. Reacțiile calitative pot fi adaptate și pentru dozare: reacția biuretului (colorație violetă în prezența soluției alcaline de sulfat de cupru), reacția xantoproteică, reacția Millon, reacția Adamkiewicz.

- Proprietăți biologice. Acestea constau în diferitele funcții ale proteinelor: catalizatori, elemente de structură și sisteme contractile, hormoni, agenți de protecție; din ultima categorie fac parte imunoglobulinele sau anticorpii.

Separarea unei proteine din amestecuri proteice se bazează pe diferența între dimensiunile moleculelor, solubilitate, încărcare electrică, diferența în caracteristicile de adsorbție și afinitatea biologică pentru alte molecule.

Metode de dozare a proteinelor

Metode chimice:

- Determinarea azotului proteic prin metoda Kjeldahl. Mineralizarea se face cu H_2SO_4 , la fierbere, în prezență de $CuSO_4$ sau HgO drept catalizator. Azotul proteic este transformat în amoniac.

- Metoda biuretului, unde un ion de Cu reacționează cu patru legături peptidice.

- Metoda Folin. În mediu alcalin, acidul naftochinonsulfonic reacționează cu proteinele dând o colorație roșie.

- Metoda Folin-Ciocalteu. Fosfomolibdo-tungstatul este reactivul fenolilor; dă o colorație bleu cu tirozina și de asemenea cu triptofanul și cisteina.

- Metoda Lowry. Această metodă combină reacția biuretului și reactivul Folin-Ciocalteu. Este foarte mult utilizată, și are o sensibilitate mare. Proteinele sunt tratate cu $CuSO_4$ în mediu alcalin conținând acid tartric, apoi reacționează cu Folin-Ciocalteu (acid fosfotungstic și fosfomolibdic), obținând o colorație bleu.

Metode fizice

- Absorbția la 280 nm. Pentru proteinele pure raportul 280/260

este în jur de 1,75.

- Turbidimetrie. Se precipită proteinele, cel mai bine cu acid tricloracetic, se măsoară turbiditatea prin cantitatea de lumină transmisă sau reflectată de suspensie.

- Măsurarea indicelui de refracție este mai puțin precisă.

Metode biologice.

Enzimele, hormonii sînt dozați prin activitatea lor biologică, care se exprimă prin mg de proteine. Unitatea de activitate este stabilită astfel: oxidarea 1 μ mol de substrat în timp de 1 minut la temperatura de 37°C.

Clasificare

Pentru o clasificare a proteinelor se pot lua în considerație mai multe criterii.

1. Din punct de vedere al solubilității:

- proteine solubile: albumine, globuline, prolamine, gluteline, ptotamine, histone;

- proteine insolubile: scleroproteine.

2. Din punct de vedere al compoziției chimice:

- Proteine simple, care la hidroliză eliberează aminoacizi și

- Proteine conjugate, care la rîndul lor se vor împărți după natura grupului prostetic conținut:

a) Nucleoproteine, care conțin ca grupare prostetică acizi nucleici;

b) Cromoproteine (gruparea prostetică un pigment)

c) Lipoproteine (o componentă lipidică)

d) Glicoproteine (componentă glucidică -oligo sau polizaharide)

e) Fosfoproteine (acid fosforic)

f) metaloproteine (un ion metalic)

Proteine simple sau holoproteine.

- Albuminele sînt proteine cu caracter acid, în constituția cărora intră toți aminoacizii în afară de glicocol. Sînt solubile în apă, precipită cu soluții saturate de sulfat de amoniu, putînd fi astfel separate din globuline. Prin fierbere coagulează.

Cele mai importante sînt serumalbuminele care reprezintă

55 - 60 % din proteinele plasmatice, apoi lacalbuminele (din lapte), mioglobulina (în mușchi) și ovalbumina (în ou).

- Globulinele au greutate moleculară variată. Sînt greu solubile în apă, au caracter acid. Pe lîngă aminoacizi, în structură mai conțin și glucide. Importante sînt mai ales globulinele serice, lactoglobulinele, ovoglobulinele și miozina.

Globulinele serice sînt importante prin fracțiunile implicate în imunitate (imunoglobulinele); au de asemenea rol în transportul diverșilor compuși în organism (lipide, glucide, hormoni).

- Glutelinelile sînt proteine vegetale sărace în lizină; sînt insolubile în apă, au caracter acid.

- Prolaminele se găsesc de asemenea în regnul vegetal; sînt bogate în prolină și acid glutamic, sărace în lizină și triptofan. Se cunosc: zeina din porumb și gliadinele din orez.

- Histonele sînt proteine mai complexe, care conțin proporții variabile de lizină și arginină ce le conferă caracter bazic. Sînt solubile în apă, la încălzire coagulează. Nu dializează prin membrana semipermeabilă. Sînt localizate în nucleul celular în combinație cu acizii desoxiribonucleici.

- Protaminele sînt cele mai simple proteine. Datorită argininei, lizinei și histidinei din compoziția lor, au un caracter puternic bazic. Nu au în structură acizi aminați cu sulf (cistină, cisteină, metionină) și nici acizi aminați aromatici (triptofan). Avînd greutate moleculară mică, pot străbate membranele coloidale; sînt localizate în nucleul celular.

- Scleroproteinele, sînt proteine fibrilare, insolubile în apă, solubile în soluții saline de molaritate mare; stabile față de acțiunea enzimelor proteolitice. În organism îndeplinesc rol de susținere

Cele mai importante scleroproteine sînt: Keratinele, bogate în sulf; colagele care se găsesc în structura țesutului conjunctiv. Conțin cantități mari de glicocol, prolină, hidroxiprolină. Modificările structurale ale acestor proteine duc la apariția unor boli - colagenoze; elastinele se găsesc în tendoane și pereții arterelor, se aseamănă cu colagenele, cu deosebirea că ele la fierbere nu se pot gelifica.

HETEROPROTEINE

Nucleoproteinele

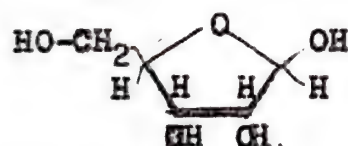
Sînt formate din unirea unui acid nucleic (componenta prostetică) cu o proteină bazică, histonă sau protamină.

Nucleoproteinele au fost denumite în felul acesta deoarece ele formează în mare parte materialul nuclear al celulei. Aceste proteine se găsesc și în citoplasmă, asociate cu ribozomii unde acidul ribonucleic este strîns legat de sinteza proteinelor.

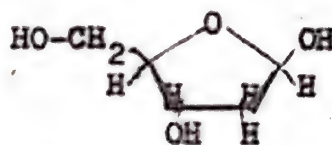
Importanța deosebită a nucleoproteinelor și caracterul lor specific în transmiterea caracterelor ereditare, sau în biosinteza proteică, este dată de acizii nucleici din moleculă.

Hidroliza acizilor nucleici conduce la acid fosforic, o pentoză și diferite baze azotate.

- pentoză din acizii nucleici poate fi riboză care intră în



D-riboză



D-2-dezoxiriboză

constituția acizilor ribonucleici (ARN) și 2-dezoxiriboză care intră în acizii dezoxiribonucleici (ADN).

- Acidul fosforic va esterifica funcția alcoolică a componentei glucidice, imprimînd un caracter acid mononucleotidului format. Esterificarea poate avea loc la funcția alcoolică din pozițiile 5, 3 și 2. Esterul important, din punct de vedere biologic, este acela care se obține în poziția 5.

- Baza azotată reprezentată de un heterociclu aromatic, poate fi o bază pirimidinică sau o bază purinică (ciclu obținut prin condensarea pirimidinei cu imidasol).

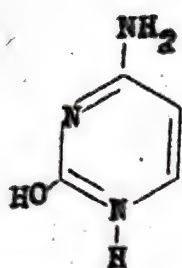


pirimidină

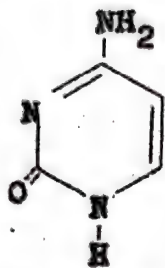


purină

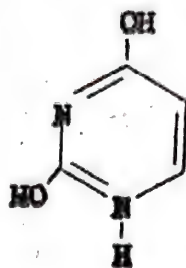
În constituția acizilor nucleici întîlnim trei baze pirimidinice importante și anume:



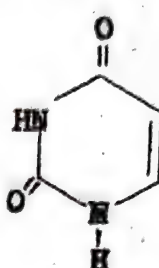
citoxina
(6-amino-
2-hidroxipirimidina)



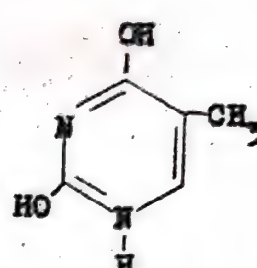
citoxina
(lactamă)



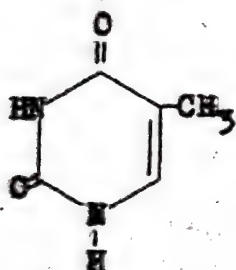
uracil
(2,6-hidroxipirimidina)



uracil
(lactamă)



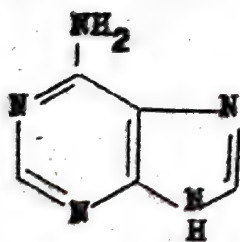
timina
(5-metil-2,6-hidroxipirimidina)



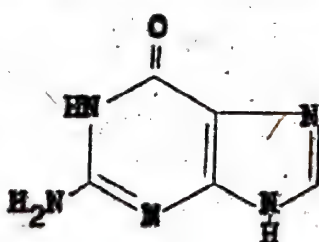
timina
(lactamă)

Aceste trei baze se găsesc de obicei sub forme tautomere (lactimă și lactamă), dar în constituția acizilor nucleici naturali, la pH fiziologic (pH = 7) se găsesc cu preponderanță sub forma de lactamă.

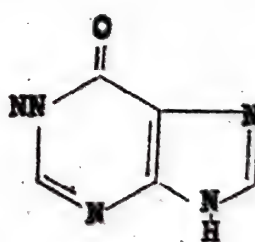
Bazele purinice principale, din constituția acizilor nucleici sint: adenina, guanina și hipoxantina.



adenina
(6-amino-purina)

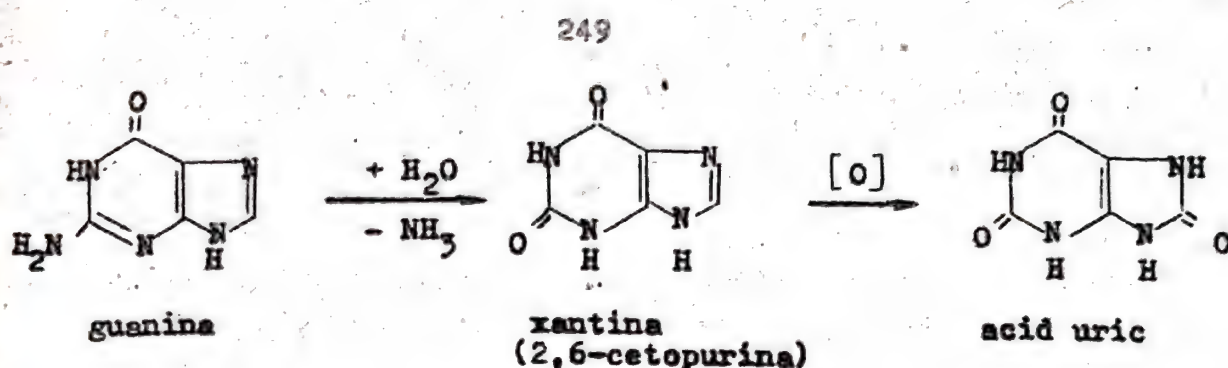


guanina
(2-amino-6-ceto-purina)



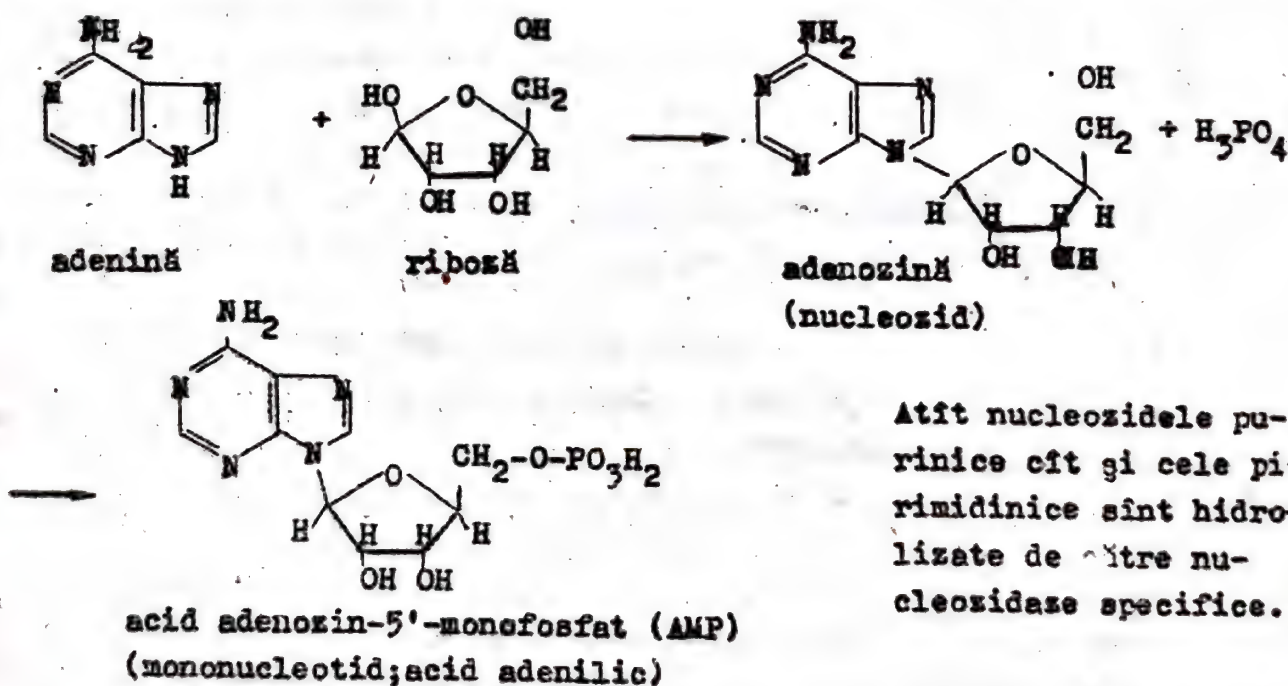
hipoxantina
(6-ceto-purina)

Se mai întâlnesc, în organism, și baze purinice care nu sint în structura acizilor nucleici, dar care se obțin prin degradarea, de exemplu a guaninei cînd se ajunge la acid uric.



Toate bazele purinice și pirimidinice din acizii nucleici absorb puternic lumina ultravioletă în regiunea 250 - 280 nm. Această proprietate este utilizată la analiza calitativă și cantitativă nu numai a bazelor libere ci și a nucleozidelor și nucleotidelor.

Nucleozidul rezultă prin eliminarea unei molecule de apă între baza azotată și pentoză astfel: bazele pirimidinice se leagă de C cu OH glicozidic al ribozei prin intermediul azotului din poziția 3, iar bazele purinice prin intermediul N din poziția 9. Numerotarea la bază se face de la 1 - 6 sau 1 - 9 și la pentoză 1' - 5'



Numele fiecărui nucleotid este derivat de la baza azotată care intră în constituție. De ex.:

Acid adenilic = adenină + riboză + acid fosforic

Acid guanilic = guanină + riboză + acid fosforic

Acid citidilic = citidină + riboză + acid fosforic

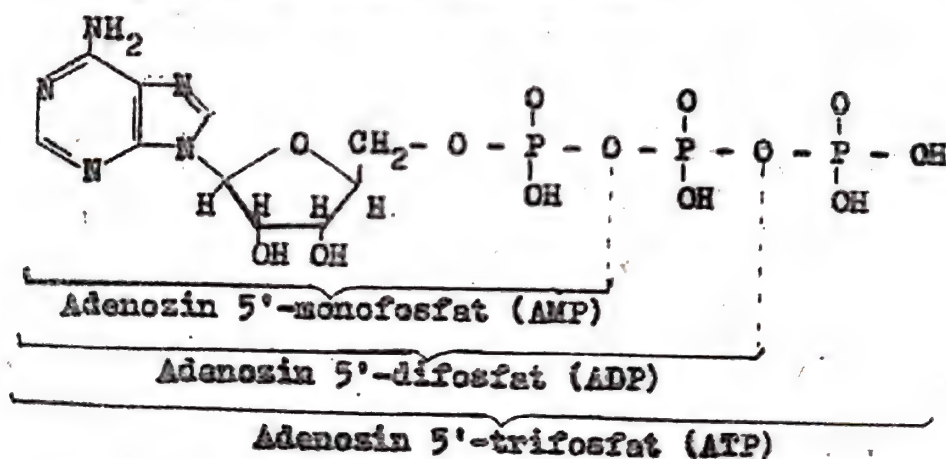
Acid uridilic = uracil + riboză + acid fosforic

Acid timidilic = timidină + desoxiriboză + acid fosforic

Acest ultim nucleotid intră în structura acidului desoxiribonucleic (ADN).

Indiferent de natura bazei azotate din moleculă, nucleotidele au caracter acid, datorită prezenței acidului fosforic și absorb lumina ultravioletă la 260 nm.

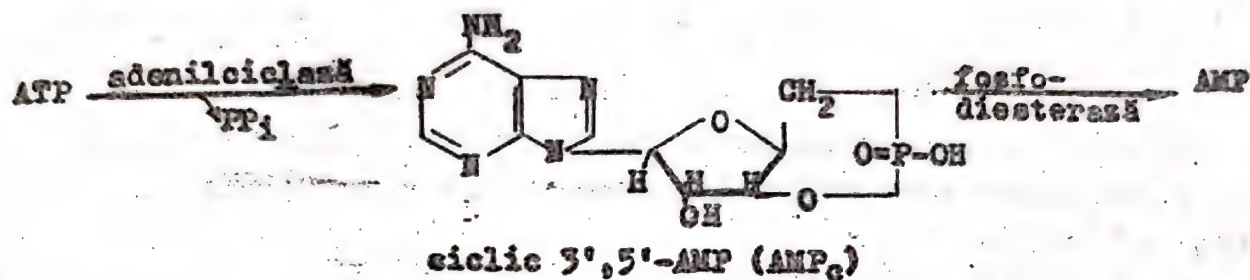
Acidul adenilic poate fi coenzima multor enzime oxidoreductoare, având rolul cel mai important în procesele energetice din celulă și în contracție. Acest rol este datorat faptului că acidul adenilic poate condensa cu una sau două molecule de acid fosforic, formând acidul adenosindifosfat (ADP) și acidul adenosintrifosfat (ATP). ATP-ul implicat în reacțiile metabolice, are în general grupările fosfat la carbonul 5'al pentozei; de aceea nu se va mai specifica poziția fosfatului când este vorba de ATP.



În moleculele ADP și ATP se formează legături macroergice (~) care înmagazinează cantități mari de energie. De ex. prin desfacerea unei legături P-O-P se eliberează 7000 cal./mol, energie care este utilizată la alte reacții din celulă.

Restul de acid fosforic se poate lega, așa cum s-a mai arătat în poziția 2', 3', 5' sau un singur rest se poate lega, formând un ciclu, prin esterificarea concomitentă a două grupări hidroxil. Ex. esterificarea cu un singur rest de fosfat în poziția 5' și 3' a ribozei, când obținem un alt compus foarte important în activitatea

unor enzime. Acest compus este AMP_c (3',5'-adenozin monofosfat) care derivă din ATP în reacțiile catalizate de enzima adenilciclază. AMP_c la rîndul său este descompus în țesuturi de către fosfodiesteraze cu formare de AMP.



Analogi ai ADP și ATP, în care derivatul purinic este hipoxantina și care pot participa la reacții de fosforilare sînt inozindifosfatul (IDP) și inozintrifosfatul (ITP).

Derivați de guanină: guanosin difosfat (GDP) și guanosin trifosfat (GTP) întîlniți la oxidarea cetoglutaratului la succinil-CoA și care sînt de asemenea implicați în fosforilarea oxidativă.

Derivații de uracil sînt implicați în epimerizarea galactozei și glucozei (uridin-difosfat glucoză - UDPG) și uridin-difosfat galactoză - UDPGal.) și participă la formarea compuşilor fosfat cu energie înaltă UTP (uridin trifosfat).

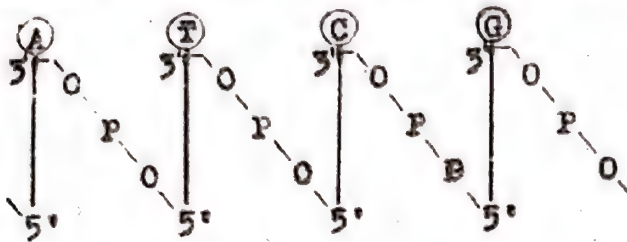
Derivații de citosină, din care GTP este singurul nucleotid eficient, într-un sistem mitocondrial, in vitro pentru sinteza lecinei.

Importanța nucleotidelor constă în:

- intră în constituția acizilor ribonucleici (ARN -factor indispensabil sintezei proteice) și în structura acizilor desoxiribonucleici (ADN, care înmagazinează și transmite informația genetică)
- au rol în procesele de biosinteză a glucidelor, proteinelor, fosfolipidelor și în general în toate procesele anabolice;
- sînt substanțe macroergice, în special ATP, îndeplinind rolul de donori universali de energie.

Structura acizilor nucleici, componenți ai nucleoproteidelor este asemănătoare cu structura proteinelor, numai că în acest caz unitatea structurală (care la proteine este reprezentată de aminoacizi) este reprezentată de unul din cei șinci acizi (adenilic, guani-

lic, citidilic, uridilic, timidilic) unite prin legături esterice a acidului fosforic. Un acid nucleic redat schematic:

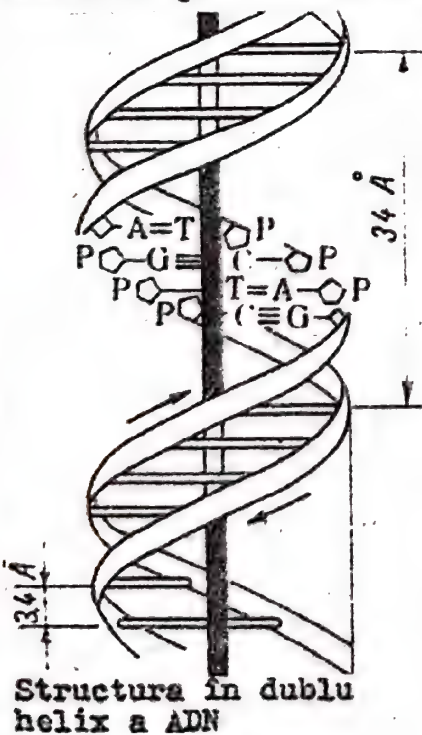


în care legăturile fosfodiesterice, într-o catenă au sensul 3'-O-P-O5 iar în cealaltă 5'-O-P-O-3'

Secvența mononucleotidelor în lanț este importantă, deoarece o mică diferențiere este suficientă pentru a conferi proprietăți biologice importante.

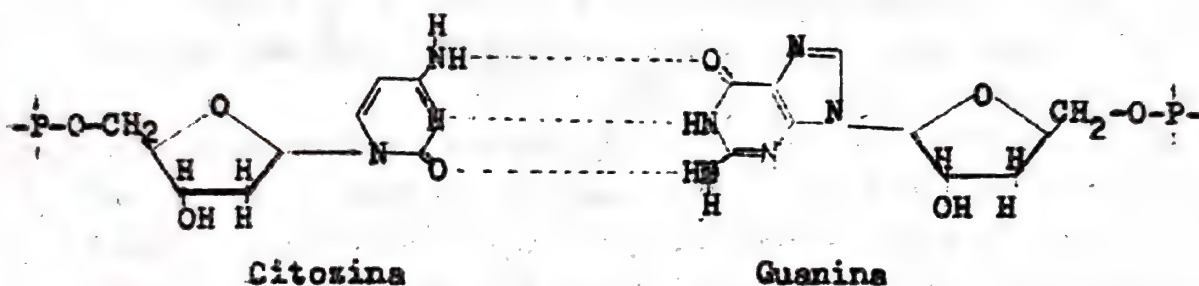
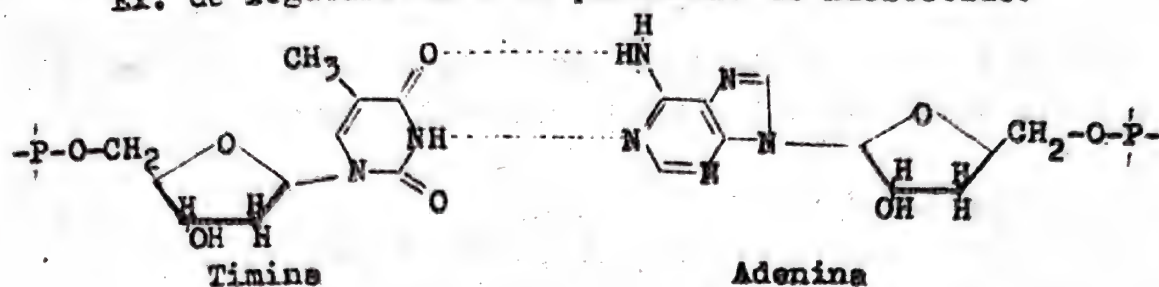
Acizii desoxiribonucleici (ADN)

Sînt localizați în nucleul celulei și reprezintă materialul genetic al cromozomilor. Molecula de ADN are o greutate moleculară de aproximativ 10^9 și poate cuprinde pînă la 1 milion de baze purinice și pirimidinice. ADN din celula animală poate să fie mai mică conținînd aproximativ 30000 nucleotide sub forma unui polimer liniar cu secvența caracteristică fiecărei specii. În această privință s-au constatat o serie de regularități în secvența mononucleotidelor și anume raportul $A/T = G/C = 1$, deci o echivalență între concentrația adeninei și timinei, respectiv a guaninei și citozinei.



Cu ajutorul difracției razelor X s-a constatat de către Watson și Crick, că moleculele de ADN sînt formate din două lanțuri polinucleotidice, ce se înfășoară unul în jurul celuilalt formînd un dublu helix. Această structură dublu helicoidală este stabilizată de punctele de hidrogen ce se formează între bazele complementare, acestea fiind de genul adenină-timină care se leagă prin două punți de hidrogen, iar guanina-citozina prin 3 punți de hidrogen.

Ex. de legături de H în perechile de nucleotide:



Distanța, în lungul axei, între două perechi succesive de baze este de 3,4 Å și fiecare pereche este rotită față de perechea de deasupra sau de sub ea cu 36°. Fiecare spirală va avea 10 perechi de baze și lungimea de 34 Å.

Trebuie să ținem cont că, in vivo, pe lângă cele două lanțuri polinucleotidice, care formează helixul, în nucleoproteide apare și componenta proteică și molecula de apă. Proteinele, care la rândul lor au o structură α -helix, înconjoară cele două lanțuri polinucleotidice, conferind astfel o stabilitate mai mare și specificitate de acțiune în procesele de replicare și transcriere; apa ajută la stabilizarea legăturilor între baze.

Au loc acțiuni dezorganizante ale structurii în cazul acțiunii temperaturii, când se desfac legăturile de hidrogen dintre bazele azotate; apoi unii agenți chimici sau fizici pot transforma unele baze în altele (ex. citozina în uracil) modificând astfel secvența nucleotidelor.

Lanțurile de ADN se pot desface sub acțiunea unor enzime când secvența nucleotidelor de pe fiecare lanț va servi ca model pentru sinteza lanțurilor complementare - proces numit replicare-.

Pe fiecare lanț de ADN se pot sintetiza lanțuri care conțin riboza în locul desoxiribozei și uracilul în locul timinei, formând acizi ribonucleici - proces numit transcriere, copiere - și ARN-ul astfel format va difuza în citoplasmă unde va lua parte la biosinteza proteinelor.

Acizii ribonucleici (ARN)

Sînt formați din baze purinice sau pirimidinice, riboză și fosfat; se aseamănă ca structură cu ADN în care desoxiriboza este înlocuită cu riboză. În structura acizilor ribonucleici, în secvența mononucleotidelor, timina (din ADN) este înlocuită cu uracil.

ARN se găsesc aproape în toate fracțiunile celulei. Se întâlnesc trei forme caracteristice de ARN:

- ARN mesager (mARN) este fracția cea mai mică de acizi nucleici celulari, au greutate moleculară pînă la 300000; se mai numesc și acizi ribonucleici de informație, pentru că datorită lor mesajul genetic, memorat în secvența nucleotidelor din structura ADN, este materializat în sinteza specifică a proteinelor celulare.

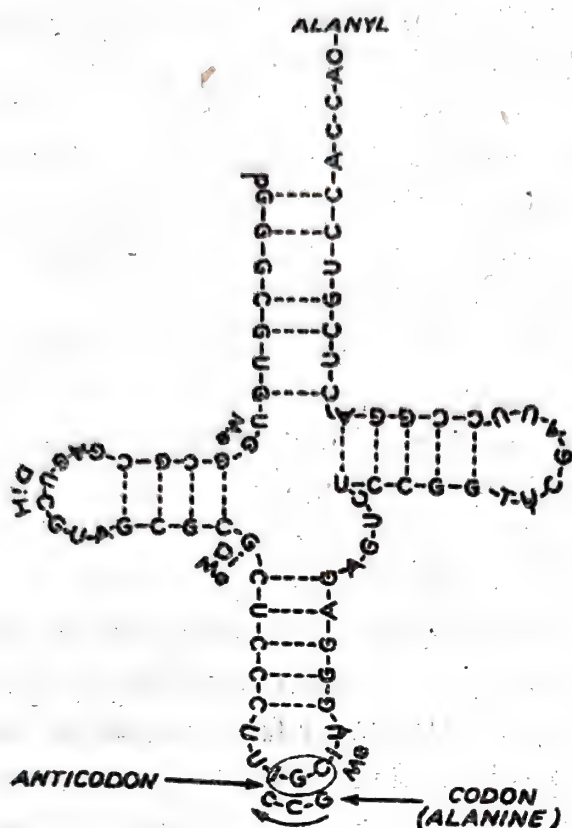
- ARN ribozomal (rARN) se găsește în cea mai mare parte în ribozomii citoplasmei celulare; au greutate moleculară foarte mare (pînă la 10^6).

- ARN de transfer (tARN) sau ARN solubil (sARN) are cea mai mică moleculă dintre toți acizii ribonucleici, cu greutate moleculară pînă la 30000. Aceștia au rolul de a transporta aminoacizii din citoplasmă spre reticulul endoplasmatic, unde se sintetizează proteinele. Pentru fiecare din aminoacizii identificați în proteine, corespunde unul sau mai mulți tARN specifici.

În structura secundară a tARN pentru alanină (studiu făcut de Holley în 1965) se presupune că există 17 perechi de baze guanină-citozină (G-C), două adenină-uracil (A-U) și o singură pereche guanină-uracil (G-U).

Sectionînd o moleculă de ARN, specific pentru transportul aminoacizilor, va conține o secvență de trei baze numite anticodon, complementare la alte trei baze, într-o anumită secvență a mARN numit codon, care codifică transportul aminoacizilor.

Codonul pentru alanină este G-C-C putînd fi pereche cu anticodonul C-G-I (I fiind acidul inozinic).



tARN pentru alanină.

Altă categorie de acizi ribonucleici sînt cei virali. Virusurile sînt situate la granița vieții, ele conțin sau ADN sau ARN.

Biosinteza proteinelor, este principala cale de utilizare a aminoacizilor de către țesuturi. În structura tuturor proteinelor stau la bază cei 22 aminoacizi identificați, din care este obligatorie prezența celor 8 acizi aminați esențiali.

Sediul proceselor de biosinteză se află la nivelul diferitelor structuri subcelulare: citoplasmă, ribozomi, mitocondrii. Activitatea diferitelor țesuturi și organe, privind ritmul biosintezelor proteinelor, este variabilă.

Țesutul hepatic, la fel și mucoasa intestinală, reprezintă țesuturile cu cea mai mare activitate în procesul de biosinteză proteică. Această diferențiere, a ritmului de biosinteză, a diferitelor țesuturi și organe se menține și în ceea ce privește tipurile de proteine sintetizate. Astfel, sistemul reticuloendotelial și celulele limfatice, sintetizează în special gama-globulinele; celulele plas-

matice - macroglobulinele; celulele hepatice sintetizează seralbuminele, fibrinogenul, protamina, iar țesutul glandular - mucoproteinele, enzimele, etc.

Proprietățile fizice a acizilor nucleici.

- Solubilitate. Sărurile de Na ale ADN sînt foarte solubile în apă. Acizii ribonucleici sînt puțin solubili în apă, solubili în 0,01 M NaCl, insolubili în solvenți organici.
- Absorb în ultraviolet la 260 nm datorită bazelor purinice și pirimidinice din structură.
- Poate avea loc o desfacere de 50 % a celor două lanțuri din ADN la așa numita temperatură de tranziție.

Proprietăți chimice

- Hidroliza acidă a ADN la pH = 3 realizează o îndepărtare selectivă a tuturor bazelor purinice fără să afecteze legăturile pirimidină-desoxiriboză sau legăturile fosfodiesterice a scheletului.
- Hidroliza alcalină. ADN nu este hidrolizat de către soluțiile slabe de alcalii, în timp ce ARN este hidrolizat din cauza grupelor -OH din poziția 2' a ribozei. La hidroliza alcalină a ARN se formează amestecuri de nucleozid 2'- și 3'-fosfat.
- Hidroliza enzimatică este realizată de diferite exo- și endonucleaze; această hidroliză este utilizată pentru determinarea secvenței bazelor din acizii nucleici.

Cromoproteinele

Sînt formate dintr-o parte proteică, specifică fiecărui compus, și ca grupare prostetică au o substanță colorată, care absoarbe anumite radiații din spectrul vizibil, imprimînd culoarea ei întregii molecule.

Această clasă de proteine conjugate se va împărți la rîndul ei în funcție de structura acestei grupări prostetice în: cromoproteine porfirinice (care au gruparea prostetică de tip tetrapirolic) și cromoproteine neporfirinice.

Cromoproteine porfirinice (conțin deci porfirina sau ciclul tetrapirolic): hemoglobina, mioglobina, citocromii, enzimele heminice toate avînd rol respirator în organism.

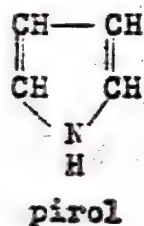
Neporfirinice: flavinensime, carotenoproteine, feritinele, etc.

Cromoproteinele porfirinice

Sînt compuși formați din porfirine ca grup prostetic, obținute la rîndul lor din inele pirolice legate prin legături metinice. Porfirinele formează complecși cu ioni metalici; metalele sînt legate la atomul de N al pirolului. Porfirinele cu Fe, așa cum este hemul din hemoglobină, sînt conjugate cu proteine conducînd la compuși importanți în procesele biologice ca:

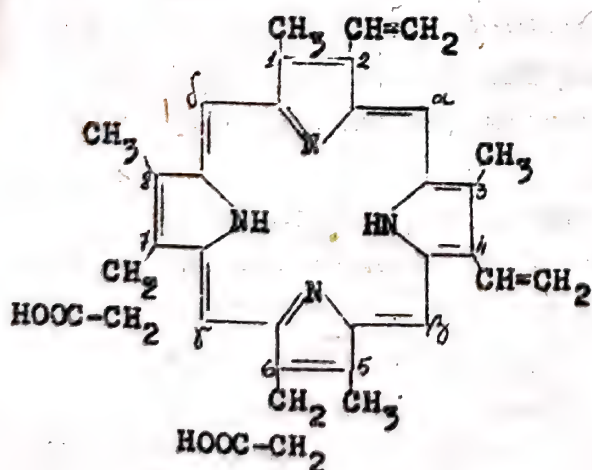
- Hemoglobinele. Feroporfirina este atașată de globină putînd dîrui astfel la transportul osigenului prin sînge;
- Mioglobina, este pigmentul respirator al celulei musculare la vertebrate și nevertebrate;
- Citocromii sînt compuși care acționează ca agenți transportori de electroni în reacțiile de oxidoreducere;
- Catalazele sînt de asemeni enzime feroporfirinice.

Structura porfirinelor. Nucleul porfirinic este format din patru inele pirolice unite prin punți metinice ($-\text{CH}=\text{}$) notate $\alpha, \beta, \gamma, \delta$



Atomii de H din pozițiile 1-8, în porfirinele din organismul animal, pot fi înlocuiți cu radicali de tipul $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

Dintre porfirine, protoporfirina este cea mai importantă ea fiind aceea care intră în structura hemului.



Protoporfirină

În structura protoporfirinei hidrogenii de la carbonul 1, 3, 5 și 8 sînt substituiți cu radical metil, $-\text{CH}_3$, la carbonul 2 și 4 cu radical vinil, $-\text{CH}_2=\text{CH}_2$, iar la carbonul 6 și 7 cu radical propionil, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$. Alternarea dublelor legături în porfirină stabilizează ciclul.

- Hemoglobinele

In componența grupului prostetic au Fe bivalent.

Hemoglobina este formată din hem și globină. Hemul este grupa-rea prostetică, protoporfirină + Fe^{2+} , iar globina este proteina cu caracter ușor bazic. Globina conține un mare număr de unități histidinice; ea variază de la o hemoglobină la alta, imprimând astfel specificitate moleculelor respective. Această proprietate dă posibilitatea diferențierii singelui între specii (ex. diferențierea singelui uman de singele animal), analiză folosită în laboratoarele medicinei judiciare.

S-au identificat în serul uman mai multe hemoglobine ce diferă între ele cantitativ, structural și funcțional:

Hemoglobina A, reprezintă în organismul adult cea mai mare cantitate, până la 99% și se formează încă din viața embrionară.

Hemoglobina A_2 care se găsește în cantitate relativ mică.

Hemoglobina F (fetală) se sintetizează în viața embrionară în cantitate mai mare, începând să scadă după naștere până la 1 %, concentrație care se va menține și la adult.

Se mai pot întâlni hemoglobine de alt tip, anormale, care datorită unor modificări în secvența aminoacizilor din lanțul polipeptidic pot determina boli grave. (de ex. anemiile).

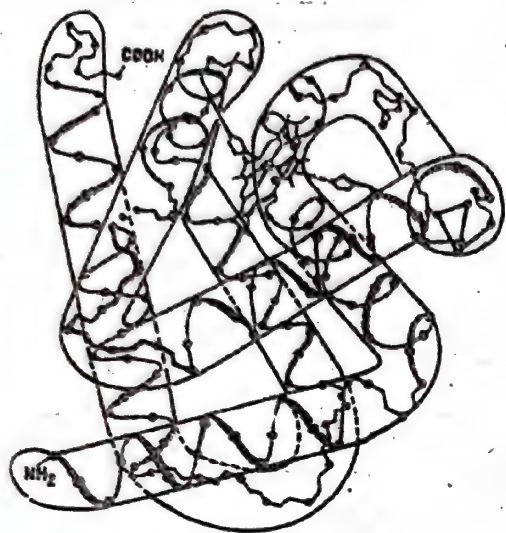
Structura componentei proteice - globina. Globina are o greutate moleculară de 65000, este formată din patru lanțuri polipeptidice ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) cîte două identice; în hemoglobina A s-au evidențiat două lanțuri α și două β , în A_2 este formată din 2 α și 2 β , iar F din 2 α și 2 δ . Diferențele de structură constau în variații mici ale structurii primare a lanțurilor α și β .

S-a constatat că în hemoglobina umană, componența catenei α este de 141 aminoacizi iar β de 146, diferind ordinea aminoacizilor în cele două lanțuri. Secvența diferită în lanț s-a determinat cu ajutorul metodei amprentelor - electroforeza și cromatografia unui amestec de peptide rezultat prin hidroliza hemoglobinei -

Catena α a hemoglobinei are zone α -helicoidale intrerupte de porțiuni nespiralate. Porțiunea liniară conține aminoacizi cu grupări hidrofobe așezate în afara lanțului, iar în interior se găsește

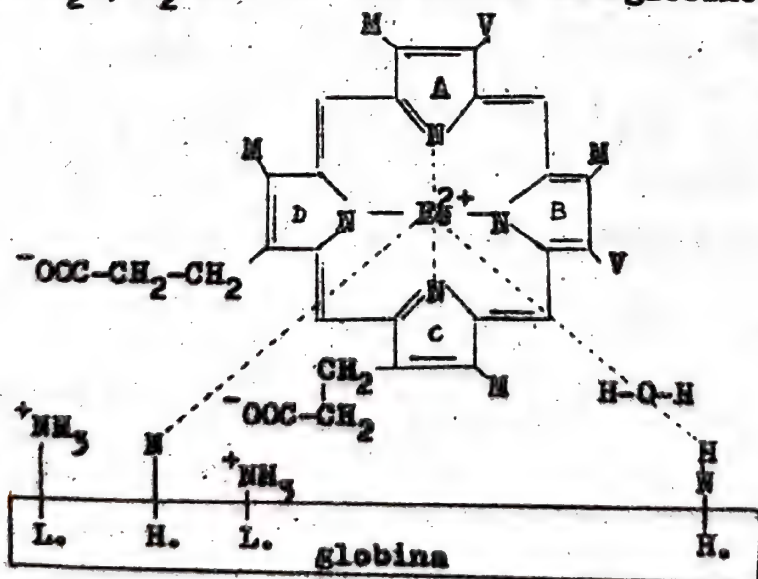


hemul. Această catenă începe cu valina, la care $-NH_2$ este liber și se termină cu arginina având grupa-rea $-COOH$ liberă.



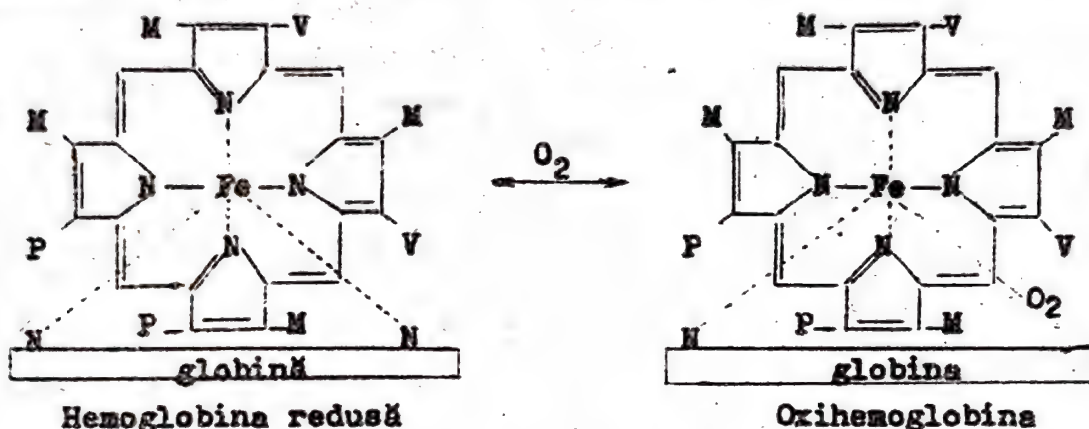
Catenele polipeptidice se orientează în spațiu formând o cavitate în care se găsește hemul, orientare care face ca hemoglobina să fie solubilă. Cele patru lanțuri, 2 α și 2 β , sînt legate prin punți de hidrogen și forțe de interacțiune van der Waals între subunitățile diferite (α și β) și forțe de natură polară între $-COO^-$ și $-^+NH_3$ terminale la subunitățile de același fel ($\alpha - \alpha$ sau $\beta - \beta$).

Structura hemului. Protoporfirina unită covalent cu Fe^{2+} prin doi atomi de N (din ciclul B și D) formează hemul. Patru din legăturile coordinative ale Fe sînt realizate în același plan, prin atomii de N ai nucleelor pirolice, o legătură este făcută cu globina, prin intermediul N din histidină, iar a gasea este în cealaltă parte, putînd fixa H_2O , O_2 sau CO . Structura hemoglobinei este redată astfel



Legarea protoporfirinei de globină se face prin legături ionice între radicalul propionil al inelelor pirolice C și D și grupa-rea aminică a lizinei din globină.

- Proprietățile hemoglobinei. Hemoglobina are o mare afinitate pentru CO și O_2 . Legarea O_2 de hemoglobină se face prin legăturile coordinative între cei patru atomi de Fe din cele patru lanțuri polipeptidice α și β formind oxihemoglobina:



Legarea coordinativă a Fe cu O_2 se realizează fără ca fierul să se oxideze, un rol deosebit în acest sens avînd resturile de histidină legate labil de Fe prin intermediul moleculei de apă, legături care se desfac pentru a fixa oxigenul; reacția este reversibilă deci se poate elibera ușor hemoglobina din compusul oxihemoglobină.

Hemoglobina, în rolul de pirment respirator, mai reacționează reversibil și cu CO_2 dînd carbhemoglobina, compus ce transportă biocxidul de carbon de la țesuturi spre plămîni. În acest caz, o grupare aminică liberă a globinei se va lega cu CO_2 .

Afinitatea foarte mare a hemoglobinei pentru CO, formînd carboxihemoglobina, compus nociv, este cauza care poate duce uneori la moarte prin asfixie, cînd în aerul respirat se găsește CO în cantitate mai mare.

Un alt compus pe care îl poate forma este methemoglobina; aceasta are ca grupare prostetică hematina (Fe^{3+}) și nu va mai putea lega oxigenul. Methemoglobina se formează din hemoglobină prin oxidarea ionului feros la ion feric. Cantități mici de methemoglobină (MetHb) se pot transforma înapoi în hemoglobină sub acțiunea methemoglobin-reductazei în așa fel ca MetHb să nu depășească 0,4 % din totalul hemoglobinei eritrocitare. O creștere a cantității de MetHb poate să apară datorită unei insuficiențe a activității methemoglobin-reductazei, sau a unor modificări genetice în secvența aminoac-

zilor. Poate să apară o creștere a acestei combinații și la persoane sănătoase, datorită unui aport accidental de substanțe oxidante sau medicamente de genul antipirinei.

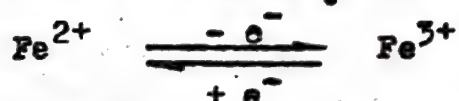
Oxihemoglobina, carbhemoglobina, carboxihemoglobina au spectre de absorbție caracteristice, dând astfel posibilitatea identificării lor.

Mioglobina.

Este asemănătoare ca structură cu hemoglobina, cu deosebirea că proteina este formată dintr-un singur lanț polipeptidic. Mioglobina avînd o afinitate foarte mare pentru oxigen, va reprezenta o importantă rezervă de oxigen necesară oxidărilor celulare.

Citocromii.

Sînt substanțe care au, de asemeni, ca grupare prostetică hemul; rolul lor bazîndu-se pe posibilitatea trecerii atomului de Fe din forma ionului feros în ion feric și invers:



Se cunosc citocromii a, b, c, care intră în structura unor enzime oxidoreducătoare. Citocromii, în activitatea lor enzimatică, au funcția de transportori de electroni, jucînd deci un rol important în fenomenul respirației celulare.

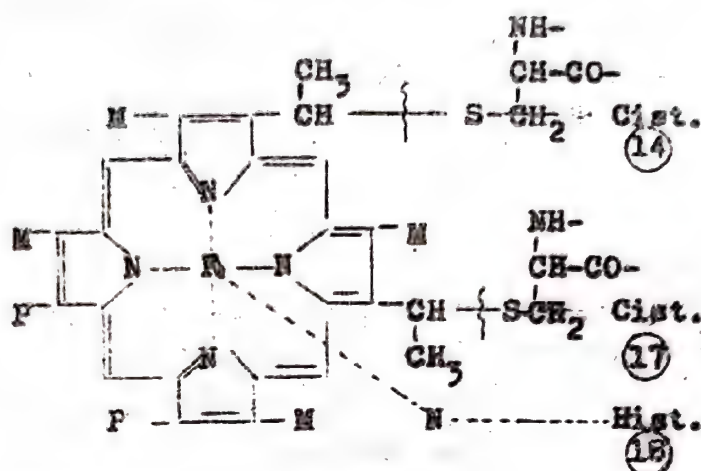
Au fost împărțiți după domeniul specific de absorbție și după componența grupării prostetice:

- citocromii a, cel mai important fiind a_3 , sau citocromoxidaza, care conține pe lîngă Fe și ioni de Cu legați covalent de proteină;

- citocromii b cu reprezentanții principali b, b_5 , P_{450}

- citocromii c a căror structură și funcție este mai bine cunoscută.

În structura citocromului c, fierul constituie 0,43 %; hemul fiind derivat din protoporfirină, la care două grupări vinil sînt reduse și legate printr-o legătură tioeter la două resturi de cisteină din proteină. S-a constatat că organul cu cea mai mare cantitate de citocrom c este inima. În studiul citocromului c din inima umană s-a determinat poziția acidului aminat din lanțul peptidic,



Structura citocromului c
(inimă umană).

de care se leagă atât Fe din hem cât și grupările vinil reduse.

În ceea ce privește structura proteinei specifice citocromului c, s-a observat că diferă foarte puțin structura primară în cele diferite specii animale. De ex. structura primară a proteinei citocromului c izolat de la om diferă printr-un singur aminoacid, din cei 104 constituenți ai moleculei, față de structura citocromului c izolat de la maimuță.

Lipoproteinele

Au ca grupare prostetică diferite tipuri de lipide: lecitină, cefalină, gliceride, acizi grași. Proporția de lipide legate de proteine fiind variabilă.

Lipoproteinele, intrând în constituția diferitelor structuri (mitocondrii, microzomi), au rol în fiziologia celulară, datorită proprietății hidrofobe dată de partea lipidică și hidrofilă dată de cea proteică.

Lipidele lichidelor extracelulare și lipidele intracelulare, formează asociații macromoleculare labile cu proteinele. Aceste asociații, numite cearșe lipoproteice, au rol în solubilizarea și transportul lipidelor și a altor substanțe liposolubile.

Importante sînt lipoproteinele din plasmă sau ser, chilomicronii, α - și β -lipoproteinele.

Glicoproteinele

Gruparea prostetică, legată covalent de proteină, poate fi o hexoză, pentoză, hexozamină, derivați acilați ai hexozaminelor, acizi uronici, acid neuraminic, acid sialic.

Glicoproteinele propriu zise conțin sub 4 % componentă poliglucidică, iar mucoproteinele sau mucoidale conțin peste 4 %.

Atât glicoproteinele cât și mucoproteinele sînt constituenți importanți ai secrețiilor mucoaselor, țesutului conjunctiv, a cartilajilor.

Glicoproteinele se găsesc și în membrana celulară, ceea ce determină selectivitatea acestora la intrarea și ieșirea metaboliților. Au importanță deosebită, deoarece dozarea unora din componente, ex. acid sialic, prezintă o posibilitate de diagnostic în unele procese inflamatorii, reumatism, cancer.

Mucoproteinele se separă greu, sînt rezistente la denaturare și au în organism rol de protecție și susținere.

Fosfoproteinele

Au ca grupare prostetică sarea de Ca sau de K a acidului fosforic, legată de grupările -OH a unui rest de serină din molecule proteinei, fosforul constituind 0,5 - 1 %. Cea mai importantă este caseina care conține toți aminoacizii necesari nutriției. Caracterul principal al caseinei este de a precipita prin acidulare. Este o proteină neomogenă, care se poate separa în mai multe fracțiuni prin electroforeză și cromatografie.

Metaloapoteinele

Grupul prostetic conține un metal ca Fe, Cu, Zn, Co, Mn, Mg.

De ex. Cu este conținut în ceruloplasmină, Fe în siderofilină.

Fierul trivalent legat de partea proteică (apoferitina) constituie rezerva de Fe atât pentru hemoglobina cât și pentru hemenzima.

METABOLISMUL PROTIDIC.

În timpul activității sale organismul are nevoie să ia din mediul înconjurător, substanțe nutritive, proteinele fiind elementul principal înlocuibil.

Organismul uman poate suporta, fără să sufere prea mult, lipsa din alimentație a glucidelor și lipidelor, în schimb nu poate suporta lipsa de proteine, care aduc organismului, acizii aminați necesari pentru sinteza propriilor sale proteine structurale.

În organismul uman, proteinele provin din regnul animal și vegetal, acestea din urmă fiind însă mult mai sărace în acizi aminați. Conținutul procentual în proteine al unor alimente este următorul: carne 18-22 %, brânză 20-36 %, ouă 13 %, mazăre 26 %, făinăase 9-13% cartofi 1,5-2 %.

Bilanțul azotat.

Pentru studierea și înțelegerea etapelor metabolismului proteic, are însemnătate mare stabilirea bilanțului azotat. Acesta poate fi: pozitiv, echilibrat sau negativ.

Bilanțul azotat pozitiv, se constată în perioada de sarcină, creștere, antrenament fizic, convalescență; el indicând o acumulare de proteine în organe și țesuturi.

Bilanțul azotat echilibrat, este întâlnit în cursul perioadei de maturitate.

Bilanțul azotat negativ, se constată când proteinele ingerate nu sînt suficiente, iar cele tisulare se descompun, ca de exemplu în caz de insuficiență proteică alimentară, ca urmare a unui aport insuficient de proteine sau a unei digestii și absorbții defectuase, în cazeția hipofizară, în roentgentherapie, etc, adică atunci când catabolismul întrece anabolismul.

În timpul inaniției, eliminarea de azot este scăzută, organismul consumînd din rezervele sale azotate. Dacă inaniția se prelungește, se constată la un moment dat, o creștere bruscă a eliminării de azot. Este perioada în care organismul începe să consume proteinele structurale și refacerea nu mai este posibilă. Această perioadă coincide cu epuizarea rezervelor de glucide și lipide, organismul folosind proteinele proprii pentru satisfacerea nevoilor energetice.

În mod normal, în urma unui regim alimentar obișnuit, prin materiile fecale se elimină 1 g de azot, care reprezintă în cea mai mare parte azotul alimentar neabsorbabil, prin urină se elimină 12 g de azot, iar prin respirație o cantitate foarte mică de 0,1 mg pe zi.

Cunoscând cantitatea de azot din ingesta și din excreta se poate calcula cantitatea proteinelor care corespund azotului, înmulțind cantitatea de azot cu 6,25. În felul acesta se poate calcula cantitatea de proteine care a fost metabolizată în 24 ore.

Nevoile organismului în proteine.

Pentru a asigura un echilibru azotat la omul adult și un bilanț pozitiv la copilul în creștere, sau a organismului în convalescență, este necesar a cunoaște nevoile în proteine ale organismului.

Pentru a stabili care este cantitatea de azot necesară organismului în 24 ore, au fost ținute voluntari la o dietă lipsită de proteine, care conținea toate principiile alimentare în afară de azot. S-a constatat că eliminarea de azot în aceste condiții scade de la o zi la alta, pentru ca după 8-10 zile eliminarea să devină constantă, cifrându-se la un adult de 70 Kg la aproximativ 4 g pe zi, ceea ce corespunde la 23-25 g proteine. Această cantitate poartă denumirea de coeficient de uzură.

Teoria minimului de proteine, susține că rația zilnică de proteine trebuie să fie de 45 g pe zi.

Faptul că metodele de mai sus au fost experimentate pe o perioadă de 100-200 de zile, ceea ce reprezintă a 100-a parte din durata vieții, deci pe o perioadă relativ scurtă, nu permite elaborarea unor concluzii cu valoare de generalizare.

De aceea este mai bine să se vorbească de un optimum de proteine, necesare organismului pentru 24 ore. Acest optimum este în funcție de vîrstă. Copilul, între 1-3 ani are nevoie de 55 g proteine, în 24 ore, între 4-6 ani, 72 g; între 7-9 ani, 89 g; între 10-12 ani 100 g iar între 13-15 ani, 106 g proteine.

Adultul pentru o muncă ce consumă 2500 calorii i se recomandă 120 g proteine, iar pentru fiecare 500 de calorii, încă cîte 10 g proteine.

La stabilirea necesarului corect în proteine trebuie să se ți-

na, seama și de acțiunea dinamică specifică a proteinelor. Pentru 100 de calorii produse în condiții bazale, apar pentru același durată de timp 120-130 de calorii, în urma ingestiei de proteine. Acest surplus de calorii se pierde sub formă de căldură. Acțiunea dinamică specifică a proteinelor depinde în special de gase acizi aminați: glicocol, alanină, leucină, acid glutamic, tirozină și fenil-alanină.

Valoarea biologică a proteinelor.

Pentru nevoile organismului, prezintă interes nu numai cantitatea de proteine ci și calitatea lor. Valoarea biologică a proteinelor depinde de digestibilitatea și de compoziția lor în acizi aminați. Pentru cunoașterea coeficientului de digestibilitate, se determină cantitatea de proteine absorbite. Dacă de exemplu, se ingeră 10 g de proteine, iar în materiile fecale se găsește o cantitate de azot care corespunde la 0,5 g proteine, înseamnă că s-au absorbit 9,5 g proteine și în acest caz coeficientul de digestibilitate este de 95%

Acest coeficient este de 95 % pentru proteinele de origine animală și de 80 % pentru cele de origine vegetală. Coeficientul de digestibilitate și calitatea biologică a proteinelor depinde de natură și de proporția diferiților aminoacizi pe care-i conțin.

Dacă un țesut trebuie să sintetizeze 100 de g de proteină care să conțină 1 g de histidină și un g de triptofan, iar alimentația aduce 100 g proteină care conține 1 g histidină și numai 0,5 g triptofan, țesutul va folosi numai jumătate din cantitatea de proteine ingerate.

Unele proteine asigură creșterea și dezvoltarea organismului, altele mențin numai greutatea, iar altele nu asigură nici creșterea și nici nu mențin greutatea.

Proteinele din prima categorie, se numesc proteine complete, iar ultimile proteine incomplete. Unele proteine sînt incomplete, deoarece ele nu conțin anumiți acizi aminați. Un exemplu tipic ni-l oferă zeina, care nu conține triptofan și din această cauză nu asigură creșterea dar nu menține nici greutatea. Dintre proteinele care asigură creșterea fac parte: cazeina, vitelina și proteinele din carne. Dintre proteinele care nu asigură creșterea, dar mențin greutatea fac parte unele proteine vegetale.



Valoarea biologică a proteinelor depinde de acizii aminați pe care îi conțin. Proteinele au o valoare biologică cu atât mai mare cu cât aduc un număr mare de acizi aminați pe care organismul nu-i poate sintetiza. Din acest punct de vedere, acizii aminați se împart în două categorii: acizi aminați esențiali, sau neînlocuibili - valina, leucina, izoleucina, treonina, metionina, fenilalanina, triptofanul și lizina și acizi aminați neesențiali sau înlocuibili - glicocolul, alanina, cisteina, acidul glutamic, acidul aspartic, tirozina, ornitina, serina, etc.

Cantitatea unor acizi aminați esențiali, depinde de aportul celor neesențiali, de exemplu, cantitatea de fenilalanină (acid aminat esențial) depinde de cantitatea de tirozină (acid aminat neesențial) deoarece se știe că pentru sinteza biologică a tirozinei este necesară fenilalanina, care nu se sintetizează în organism.

Eliminările de azot, sînt diferite atunci cînd se scoate din alimentație unul din cei opt acizi aminați esențiali. Astfel, cea mai mare cantitate de azot se elimină cînd se îndepărtează din alimentație triptofanul sau izoleucina și se elimină cea mai mică cantitate de azot cînd se îndepărtează lizina sau treonina. În urma unui regim îndelungat din care s-au îndepărtat unul sau mai mulți acizi aminați s-a constatat apariția de tulburări generale ca amețeli, tulburarea sensibilității cutanate, inapetență, etc. Reintroducerea acizilor aminați deficitari în alimentație face ca echilibrul să se restabilească chiar din primele zile.

În general, organismul animal, utilizează acizii aminați din serie L, dar s-a stabilit că poate folosi și acizi aminați din serie D. Cu excepția lizinei și treoninei, toți ceilalți acizi aminați esențiali pot fi înlocuiți în alimentație cu alfa cetoacizii corespunzători. Izomerii D ai metioninei, triptofanului, fenilalaninei și leucinei sînt folosiți de organismul animal asemănător cu izomerii L. Transformarea acizilor aminați forma D se face în organism pe calea reacțiilor de transaminare. Ceilalți acizi aminați esențiali din serie D nu sînt utilizați de organism.

Pentru buna funcționare a organismului este necesară o anumită cantitate de acizi aminați esențiali. Trebuie însă menționat că

nu numai lipsa sau cantitatea scăzută de acizi aminați esențiali determină perturbări în organism ci și excesul în alimentație a acizilor aminați esențiali atrage după sine tulburări grave. Astfel, un exces de metionină, lizină sau triptofan, oprește creșterea ca și cum ei au fost eliminați din rația alimentară. Mărirea proporțională concomitentă a celorlalți aminoacizi esențiali împiedică apariția tulburărilor. Se cere deci păstrarea în mod constant a unui anumit raport între acizii aminați.

Valoarea biologică a unei proteine s-a determinat în deosebi prin raportul câștig de greutate / greutatea proteinei ingerate. Luându-se ca etalon proteinele oului, s-au stabilit diferențe de compoziție ale proteinelor pe această bază. Deficitul unor aminoacizi limitează eficacitatea proteinelor. Ea este însă capabilă să ridice valoarea biologică prin suplimentarea acidului aminat deficitar. Reiese că lipsa unui acid aminat limitant, scade valoarea alimentară a proteinelor respective, proporțional cu deficitul lor.

Digestia și absorbția proteinelor.

Digestia proteinelor este absolut necesară. Dacă se injectează intravenos unui animal de experiență, proteine de altă specie, se constată că apar tulburări anafilactice, proteinele comportându-se ca antigeni specifici. În urma digestiei, proteinele sînt private de specificitatea lor de specie și deci nu mai determină aceste fenomene. Organismul nu poate folosi proteinele ca atare, ci acizi aminați care rezultă prin degradarea la nivel digestiv a proteinelor ingerate. Dacă se injectează un amestec de acizi aminați sau acizi aminați rezultați în urma digestiei, nu se mai constată apariția tulburărilor anafilactice.

Digestia proteinelor. Începe sub acțiunea acidului clorhidric și a pepsinei. Acidul clorhidric activează pepsinogenul și inhibă proteinele, făcându-le mai atacabile de pepsină. Pepsina transformă proteinele insolubile în produși solubili, atacînd anumite legături peptidice. Ea nu hidrolizează cheratinele care trec netransformate prin tubul digestiv și se elimină prin materiile fecale.

Stomacul joacă rol nu numai în digestia proteinelor, ci intervine în metabolismul intermediar al proteinelor. S-a stabilit că în

postul total, în tractusul digestiv se produce o eliminare sistematică de proteine o dată cu sucurile digestive care sînt supuse acțiunii fermenților proteolitici. Acizii aminați rezultați din degradarea acestor proteine, servesc pentru sintetizarea de proteine noi, necesare diferitelor țesuturi.

În cavitatea intestinală proteinele suferă acțiunea tripsinei și chimotripsinei, care le scindează pînă la stadiul de polipeptide. Acțiunea tripsinei și chimotripsinei se completează reciproc. În continuare, polipeptidele sub acțiunea amino și carboxi polipeptidazelor din mucoasa intestinală sînt scindate pînă la stadiul de acizi aminați.

Proteinele se absorb deci numai sub formă de acizi aminați. Acidul adenozintrifosforic, fosfații anorganici și ionii de magneziu stimulează absorbția lizinei, argininei, triptofanului și a acidului glutamic.

Prin vena portă, aminoacizii ajung la ficat, unde pe de o parte suferă o serie de transformări biochimice specifice și nespecifice, iar pe de altă parte, servesc sintezei unor proteine care are loc la acest nivel. O parte din acizii aminați sînt cedați sîngelui, constituind aminoacidemia. Aminoacizii, ajungînd la nivelul diferitelor organe participă la sinteza proteinelor specifice fiecărui țesut și organ sau sînt supuși diferitelor degradări și transformări. În felul acesta schimbul dintre acizii aminați din sînge și din țesuturi are loc în mod continuu și justifică necesitatea aportului alimentar.

Rolul proteinelor în organism.

Proteinele sînt purtătorii vieții, tocmai datorită rolului complex pe care-l joacă în organism. Ei îndeplinesc un rol energetic, plastic, fizico-chimic și purtători de diferite substanțe.

Rolul energetic. Proteinele deși eliberează 4,1 calorii pe gram de greutate; deci aproape la fel ca glucidele, nu joacă un rol energetic important deoarece nevoile energetice ale organismului sînt acoperite pe seama glucidelor și lipidelor.

O importanță deosebită o are faptul că ele apar în organism și sub formă de "proteine active" intrînd în mod obligatoriu în constituția enzimelor. Ele formează suportul coloidal al enzimelor, după

cum unele enzime sînt chiar proteine simple.

Proteinele intervin de asemenea și în sinteza de hormoni. De exemplu hormonii hipofizari, paratiroidieni și ai timusului, sînt de natură proteică, iar adrenalina apare în urma metabolismului fenilalaninei.

Rolul plastic. În organism, pot exista anumite depozitări de proteine care sînt mobilizate în lipsa proteinelor din alimentație. Depozitarea proteinelor are loc la nivelul ficatului și a mușchilor. În timpul inaniției, creierul și inima consumă mai întîi azotul de rezervă din aceste organe și numai după aceea propriul lor azot.

Proteinele sînt elementul plastic de prim ordin al tuturor ȧesuturilor. Ele se găsesc în celulele ȧesuturilor sub formă simplă și complexă, de cenapse lipoproteice și glicoproteice. Proteinele sînt specifice diferitelor ȧesuturi. Astfel, în piele se află scleroproteine, în ȧesutul conjunctiv se află collagen, fără triptofan și tirozină, în ȧesutul cartilaginós se află condromucoide, în ȧesutul nervos neurocheratina, etc.

Rolul fizico-chimic al proteinelor. Proteinele joacă un rol important din punct de vedere fizico-chimic, în special în menținerea echilibrului acido-bazic și a presiunii osmotice.

În menținerea echilibrului acido-bazic, proteinele contribuie la menținerea acestui echilibru, datorită constituției lor sub formă de amfion. În felul acesta proteinele formează un sistem tampon în plasmă, hematii și celule. Sistemele tampon proteice se prezintă sub formă de: proteină / proteinat de sodiu, hemoglobină / hemoglobinat de potasiu și oxihemoglobină / oxihemoglobinat de potasiu.

Proteinele mai fac parte și din ionii acizi ai umorilor și ȧesuturilor. Dacă se exprimă valoarea ionilor acizi ai umorilor și ȧesuturilor în miliechivalenți se constată că proteinele formează:

- 16 miliechivalenți din totalul de 155 miliechivalenți acizi din plasmă.
- 4 miliechivalenți din totalul de 150 miliechivalenți din lichidul interstițial.
- 65 miliechivalenți din totalul de 195 miliechivalenți acizi din lichidul celular.



În menținerea presiunii osmotice, proteinele reprezintă un element principal. Rolul lor este de a atrage apa spre latura în care sînt în cantitatea cea mai mare. Creșterea cantității de proteine din sînge determină o atragere a apei din țesuturi și ca rezultat apare senzația de sete, iar scăderea proteinelor din sînge determină o plecare a apei din sînge în țesuturi.

În cazul cînd în urma unei pierderi de proteine, a unei deficiențe de absorbție sau a unei lipse de sinteză a proteinelor, se constată scăderea proteinelor din sînge, iar ca o consecință, formarea edemului.

Rol în transportul de substanțe.

Proteinele sînt purtătoare de diferite substanțe, metale și metaloizi - iodo și cuproproteine - și transportoare de apă, lipide, glucide, bilirubină, etc.

Datorită coexistenței în molecule lor a grupărilor aminice și carboxilice, proteinele joacă rol de schimbători de ioni, cu rol în menținerea echilibrului diferiților ioni în organism.

Metabolismul intermediar al acizilor aminați.

După absorbție, acizi aminați sînt transportați pe cale sanguină în țesuturi. Transportul de acizi aminați se face de către eritrocite, care sînt principalul rezervor de acizi aminați din organism. Pe măsură ce țesuturile consumă acizii aminați din ser, în aceeași măsură acizii aminați trec din hematii, în plasmă.

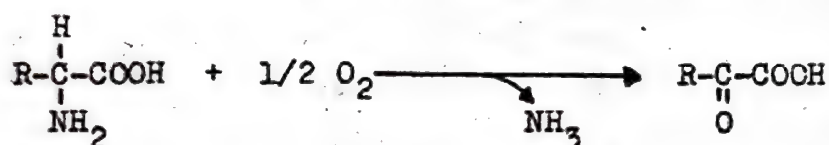
Primul organ pe care-l întîlnesc acizii aminați după ce au fost absorbiți și au luat calea venei porte este ficatul. Din acizii aminați ficatul poate sintetiza unele proteine și chiar și glicogen. Acizii aminați glicoformatori mai importanți sînt: glicocolul, alanina, serina, cisteina, arginina, prolina, acidul aspartic și acidul glutamic. Ficatul sintetizează glicogen pe seama acizilor aminați, atunci cînd aportul de glucoză este limitat.

Restul acizilor aminați sînt transportați pe cale sanguină la nivelul țesuturilor și celulelor, furnizînd substratul pentru metabolismul azotat celular. Acizii aminați sînt metabolizați, fie în sensul anabolismului, a sintezei de polipeptide și proteine structurale sau funcționale, fie în sensul catabolismului, a degradării la diverși produși.

Catabolismul acizilor aminați înbracă două aspecte: unul care se adresează tuturor acizilor aminați, cum sînt procesele de desaminare oxidativă, transaminare, decarboxilare sau formare de betaine și altul specific fiecărui acid aminat. Dintre acestea mai importante sînt:

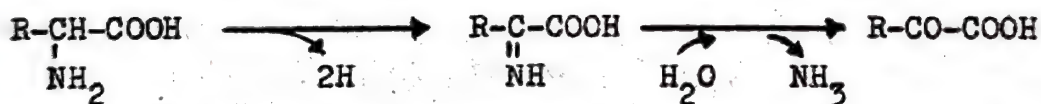
Dezaminarea oxidativă.

Dezaminarea oxidativă, reprezintă procesul metabolic prin care un acid aminat pierde gruparea aminică sub formă de amoniac, acidul aminat transformîndu-se într-un cetoacid. Dezaminarea oxidativă se efectuează grație intervenției unui număr mare de sisteme enzimatice care catalizează următoarea reacție generală:



În dezaminarea oxidativă, acidul aminat este într-o primă etapă dehidrogenat, proces care duce la formarea unui acid iminic, care la rîndul său este hidrolizat cu formarea unui acid cetonic și eliberarea de amoniac. Prima etapă este enzimatică, acceptorul de hidrogen fiind FAD-ul, FMN-ul, NAD-ul și NADP-ul. Etapa următoare este spontană, neenzimatică.

Reacția se desfășoară în felul următor:



După tipul reacției, sistemele enzimatice se împart în:

- oxidazele acizilor aminați ai seriei L
- oxidazele acizilor aminați ai seriei D
- oxidazele unui acid aminat specific

În general cetoacizii rezultați pot servi la diverse reacții de transaminare, pot constitui scheletul carbonat al glucidelor, acizilor grași sau glicerinei sau în cazul acidului piruvic oxalacetic și cetoglutaric servesc de substrate pentru ciclul lui Krebs.

Transaminarea.

Transaminarea, reprezintă procesul de degradare care constă din transferul grupării aminice a unui acid aminat pe un cetoacid

fără eliminare de amoniac ca produs intermediar. În urma acestui proces acidul aminat prin cedarea grupării aminice se transformă într-un cetoacid, iar cetoacidul care a acceptat gruparea aminică se transformă într-un nou acid aminat.

Enzimele care catalizează aceste reacții se numesc transaminaze sau aminotransferaze și au drept coenzimă, fosfopiridoxalul. Reacția generală este următoarea:

Ac. aminat I + piridoxal \rightleftharpoons piridoxamină + ac. cetonici

Ac. cetonici II + piridoxamină \rightleftharpoons piridoxal + ac. aminat II

Reacțiile de transaminare mai importante sînt:

Ac. glutamic + ac. piruvic \rightleftharpoons ac. cetoglutamic + alanină

Ac. glutamic + ac. oxalacetic \rightleftharpoons acid cetoglutamic + ac. aspartic

În afară de acizii aminați dicarboxilici - acidul aspartic și acidul glutamic - iau parte și alți acizi aminați dintre care cei mai activi sînt: valina, leucina, izoleucina, tirozina, fenilalanina, metionina, arginina, cisteina și ac. alfa aminobutiric.

Aminotransferazele sînt prezente în toate sistemele biologice iar în fiecare celulă animală fiecare enzimă este specifică pentru un anumit substrat, după cum fiecare celulă sau țesut pare să aibă o concentrație proprie a unei anumite enzime.

Transaminarea pe alfa cetoglutarat este un proces general și constituie un sistem biochimic fundamental, comun pentru cele mai multe celule.

Reacția de transaminare este strîns legată de metabolismul acizilor aminați atât în faza de anabolism cît și în faza de catabolism. În asociere cu alte sisteme enzimatice ele joacă un rol central în metabolismul azotat.

Se admite că intrarea azotului în ciclul metabolic se face în exclusivitate prin calea de sinteză a acizilor care corespund celor trei acizi cetonici din ciclul lui Krebs.

Reacția de transaminare joacă un rol important în metabolismul celular. Ea este strîns legată de catabolismul și anabolismul acizilor aminați și constituie legătura dintre metabolismul glucidelor și proteinelor.

Rolul central pe care aminotransferazele și-l asumă în metabo-



lismul azotului în general este mai particular în sinteza ureei.

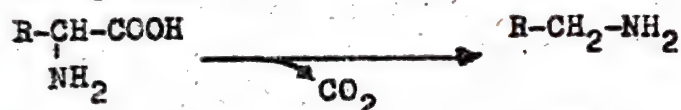
Reacțiile de transaminare sînt de asemenea implicate în biosinteza bazelor purinice și pirimidinice, a porfirinelor și cobalaminelor.

De asemenea reacțiile de transaminare își găsesc o aplicare practică în diagnosticul unor boli, știind că nivelul glutamat-oxalacetat-aminotransferaza este crescută în afecțiunile ficatului și în infarctul de miocard.

Decarboxilarea.

Decarboxilarea presupune procesul biochimic prin care un acid aminat în prezența unei decarboxilaze pierde bioxidul de carbon de la nivelul funcției carboxilice, transformîndu-se într-o amină.

Reacția generală este următoarea:



Ac. aminat

Amină

Decarboxilarea este un fenomen a cărei importanță biochimică este mare, deoarece antrenează formarea de amine, cu funcții fiziologice foarte variate.

Decarboxilazele au ca parte activă vit. B₆ sub formă de fosfopiridoxal.

Sub acțiunea aminoaciddecarboxilazelor rezultă următoarele amine:

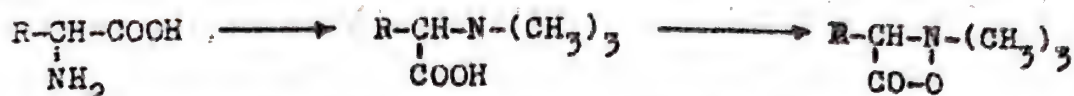
arginină	→	agmatină
histidină	→	histamină
lizină	→	cadaverină
ornitină	→	putrescină
tirozină	→	tiramină

Aminele rezultate sub acțiunea florei microbiene din intestin se numesc amine biogene. Aminele rezultate suferă acțiunea aminooxidazelor transformîndu-se în aldehide și amoniac.

Formarea de betaine.

Ac. aminați se pot metila la nivelul funcției aminice cu trei radicali metil, ca urmare a faptului că azotul a devenit pentavalent. Acești derivați se pot cicliza ulterior, formînd betaine, conform re-

acției:



Majoritatea țesuturilor animale conțin compuși metilați sub formă de betaine, colina constituind sursa de grupări metilice.

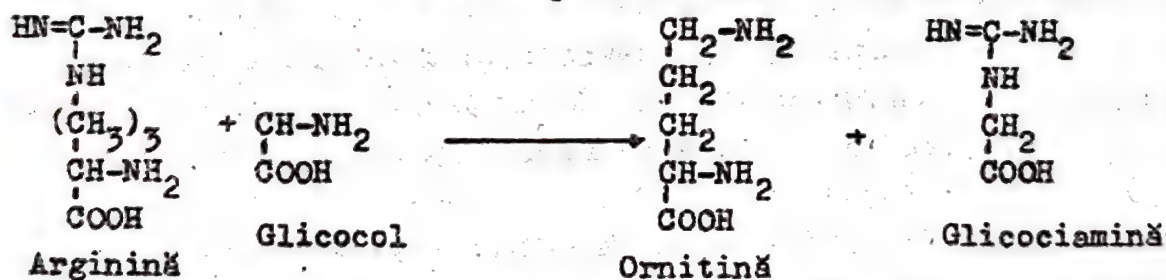
Triptofanul, fenilalanina, tirozina și histidina sînt precursorii unor amine biogene active, cu rol important în organism cum sînt catecholaminele, serotoninenele, tiramina și histamina.

Metabolismul creatinei.

Creatina și creatinina sînt compuși azotați, larg răspîndiți în unele țesuturi în special în țesutul muscular, fiind un compus cu rol energetic, deși biosinteza sa are loc la nivelul rinichiului și ficatului.

Procesul de biosinteză al creatinei - creatinogeneza - are loc prin interacțiunea dintre trei acizi aminați: arginina, glicocolul și metionina. Procesul presupune succesiunea a două etape: transamidinarea și transmetilarea.

Transamidinarea, constă din transferul grupării amidinice sau guanidinice de la arginină pe glicocol, ducînd la formarea de glicociamină sau ac. guanidinacetic și ornitină.



Această etapă are loc la nivelul țesutului renal.

Transmetilarea, constituie acel proces biochimic prin care se asigură transferul unui radical metil de la un compus la altul. Se transferă în special acele grupări metilice care sînt slab unite, cum sînt cele legate de sulf ca la metionină, de azot ca la colină și betaine.

În procesul de biosinteză al creatinei, donatorul de radical metil este metionina. Radicalul metil se transferă pe glicociamină formînd creatina iar metionina prin pierderea radicalului dă homocis-

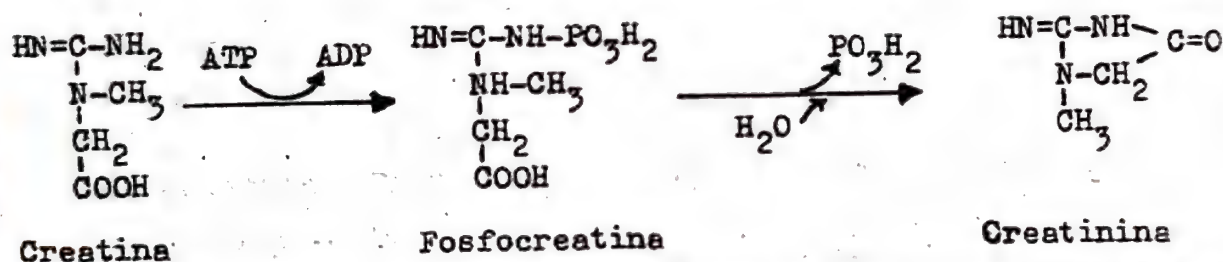


teina. Cedarea radicalului metil, necesită în prealabil o activare a metioninei, proces care are loc în prezența de ATP. În urma interacțiunii dintre acești compuși, rezultă sulf-adenozil-metionina sau metionina activă și eliberarea a trei molecule de ac. fosforic. Numai în aceste condiții, radicalul metil devine ușor detașabil și capabil de a se fixa pe diverși acceptori ai grupărilor metil.

Procesul de transmetilare se petrece la nivelul ficatului.

Enzimele răspunzătoare de acest dublu proces sînt: arginin-glicinamidin-transamidinaza, prezentă în rinichi și răspunzătoare de transferul radicalului guanidinic și guanidin-acetat-metil-transferaza, care catalizează reacția de transmetilare, prezentă în ficat.

Creatinina compus ciclic al creatinei sau amida internă a creatinei rezultă din interacțiunea dintre creatină și fosfocreatină.



Creatina reprezintă una din formele de excreție urinară a azotului aminic. Ea se elimină în mod normal prin urină numai la copil, lipsind practic din urina adultului. În condiții patologice - distrofia musculară progresivă - excreția urinară de creatină este crescută.

Între creatină și creatinină există un strîns raport influențat de hormonii sexuali și regimul dietetic. În prezența hormonilor sexuali creatina dispare apărînd creatinina. În felul acesta se explică dispariția creatinei la pubertate. De asemenea în lipsa glucidelor din alimentație apare creatina.

Fosfocreatina, constituent energetic al țesutului muscular, în special al musculaturii scheletice, se formează în prezența creatin-fosfokinazei. El este implicat în mecanismul contracției musculare. El reprezintă una din substanțele de acțiune a mușchiului, scindarea sa hidrolitică asigurînd eliberarea energiei necesare contracției. Creatinfosfatul reprezintă acea rezervă de energie care poate fi u-

tilizată rapid în orice condiții pentru regenerarea de ATP.

Acest sistem constituie un avantaj, comparativ cu depozitarea unei cantități mai mari de ATP prin faptul că prin clivarea sa, nu se produce un raport ATP / ADP nefavorabil, ceea ce ar reduce randamentul ATP-ului.

Aminoacidemia și amoniemia.

Prezența și nivelul acizilor aminați și a amoniacului în torrentul circulator constituie aminoacidemia și amoniemia sanguină. Acizii aminați sînt prezenți atât în plasmă cît și în elementele figurate ale sîngelui, asigurînd transportul acestora. În sîngele circulant, acizii aminați liberi se găsesc în plasmă, eritrocite, leucocite și trombocite.

Plasma conține în special, alanină, glicocol, valină, treonină, serină, fenilalanină, în concentrații dozabile și urme de triptofan, beta alanină, etc.

Valorile extreme ale concentrației plasmatice a diferiților acizi aminați diferă de la un aminoacid la altul. Concentrația lor, variază cu vîrsta și cu unele stări fiziologice ca sarcina, efortul.

Aminoacidemia globală a copilului reprezintă circa 84 % din cea a adultului. De asemeni diferă și repartiția acestora între plasmă și elementele figurate ale sîngelui la copil față de adult.

Raportul eritrocito-plasmatic al concentrației aminoacizilor liberi se modifică în funcție de aportul aminoacizilor în urma procesului de absorbție. Modificările raportului ar reprezenta schimbul continuu de aminoacizi ce există între plasmă și eritrocite și între plasmă și țesuturi. Creșterea concentrației aminoacizilor din eritrocite, după prînzuri bogate în proteine ar demonstra rolul de transport al acestor elemente figurate ale sîngelui. În plus, eritrocitele ar juca un rol important în procesul de activare al aminoacizilor. Concentrația crescută a serinei și glicocolului cît și a acidului glutamic la copil, ar demonstra rolul important pe care îl joacă acești acizi aminați în fiziologia organismului tînăr.

Reglarea aminoacidemiei.

Factorii care contribuie la menținerea constantă a aminoacidemiei sînt:

Absorbția intestinală, care influențează nivelul acizilor aminați din sânge, prin aportul permanent de acizi aminați proveniți din hidroliza enzimatică a proteinelor exogene și endogene de la nivelul tractusului digestiv.

Activitatea metabolică a ficatului. Ficatul joacă rol atât în menținerea unei aminoacidemii constante cât și în distribuirea către alte organe și țesuturi a acizilor aminați. Reținerea acizilor aminați de către ficat se face sub formă de combinații în molecule proteice. În plus ficatul deține și alte roluri în metabolismul acizilor aminați: transformă unii acizi aminați în alții, metabolizează în exclusivitate unii acizi aminați, transformă unii acizi aminați în acizi nucleici, etc.

Activitatea metabolică a țesuturilor extrahepatice - mușchi, creier - prin două mecanisme: captarea de acizi aminați și eliberarea lor.

Excreția renală și extrarenală. Rinichiul elimină o parte din acizi aminați, la fel tractusul digestiv, pielea și fanerele.

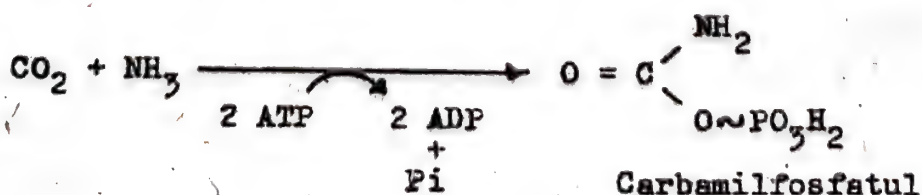
Ureogeneză.

Ureea reprezintă produsul final al catabolismului proteic. Amoniacul rezultat din metabolismul acizilor aminați urmează mai multe căi, dintre care cea mai importantă este ureogeneză.

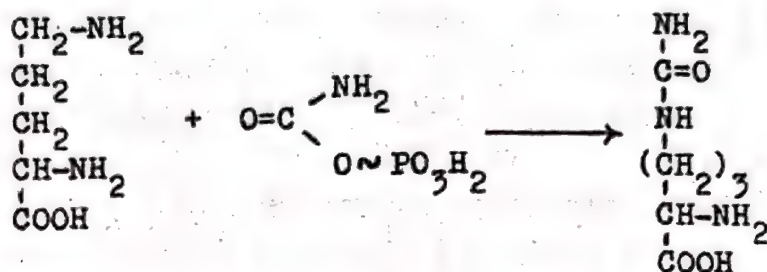
Procesul de formare a ureei are loc la nivelul ficatului, și rinichiului. Principalele etape de sinteză sînt următoarele:

- sinteza carbamilfosfatului.
- sinteza citrulinei.
- sinteza argininei.
- formarea ureei.

Sinteza carbamilfosfatului, presupune o interacțiune a acidului carbamic nestabil, rezultat din CO_2 și NH_3 cu molecula de ATP, formînd carbamilfosfatul și ADP-ul. Unirea acestora reprezintă o cale de folosire a produsilor finali metabolici în vederea conservării energiei libere:



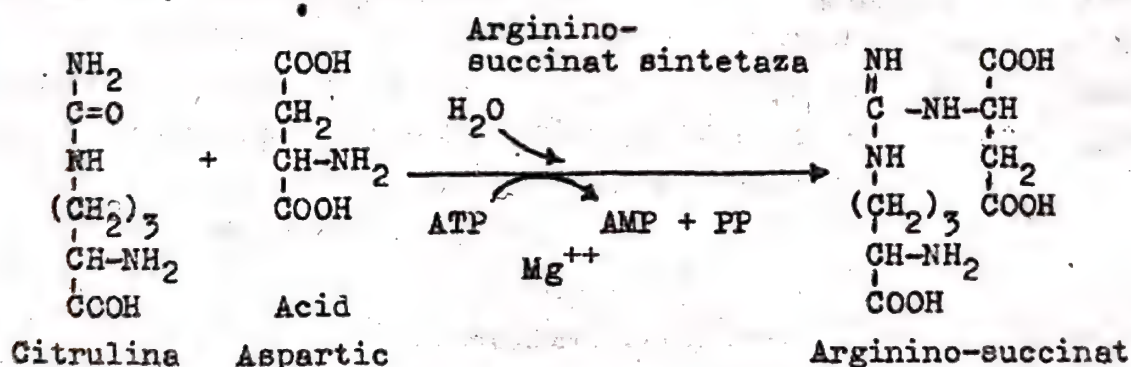
Sinteza citrulinei, rezultă din fixarea pe funcția aminică terminală a ornitinei, a unui radical carbamil- CO-NH_2 sub acțiunea unei enzime - ornitincarbamil transferază - sau O.C.T.



Ornitină

Citrulină

Transformarea citrulinei în arginină, este o reacție complexă ce nu aparține numai ficatului, întrucât a fost evidențiată și în rinichi. Acest proces constă în adăugarea unei noi molecule de amoniac la citrulină cu producerea de arginină. Donatorul de azot este de fapt acidul aspartic, care în prezența argininosuccinat sintetazei, a ionilor de Mg^{++} și a unei molecule de ATP duce la formarea unui compus intermediar, arginino-succinat.

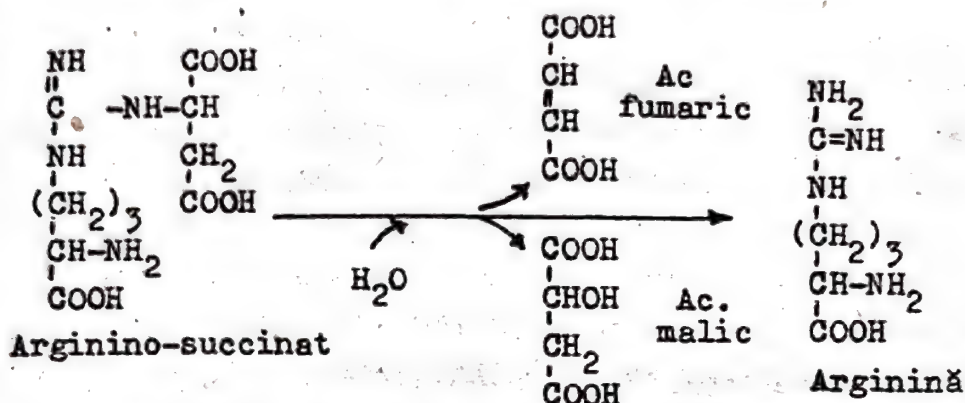


Arginino-succinatul format în urma unui proces de clivare în prezența unei liaze, va duce la formarea argininei cu eliberare de acid fumaric sau prin hidroliză în prezența argininosuccinazei se va scindea în arginină și acid malic.

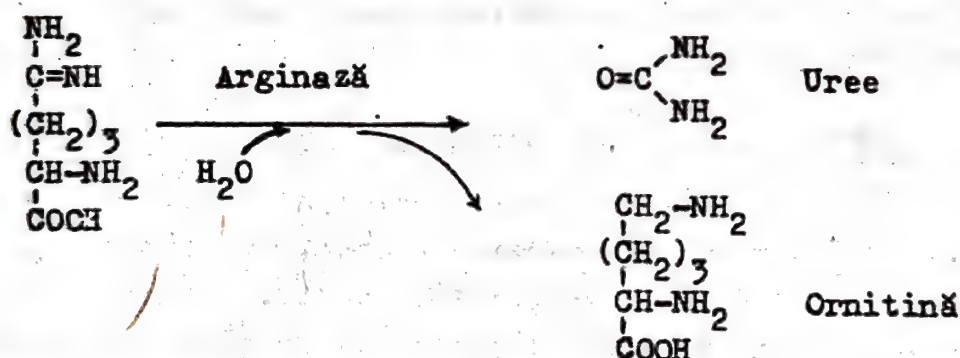
Acidul fumaric sau malic vor urma căile metabolice din ciclul lui Krebs până la stadiul de acid oxalacetic, pentru ca printr-un proces de transaminare în prezența acidului glutamic să formeze un nou donator de azot pentru ciclul de sinteză al ureei.

Prin acest mecanism se stabilește o strînsă corelație între

ciclul de sinteză al ureei, ciclul acizilor tricarboxilici și procesul transaminării, asigurându-se astfel interrelația dintre metabolisme.



Formarea ureei, reprezintă etapa finală a ciclului ureogenetic. Procesul are loc sub acțiunea arginazei, care desface arginina în ornitină și uree.



Bilanțul formării ureei este următorul:



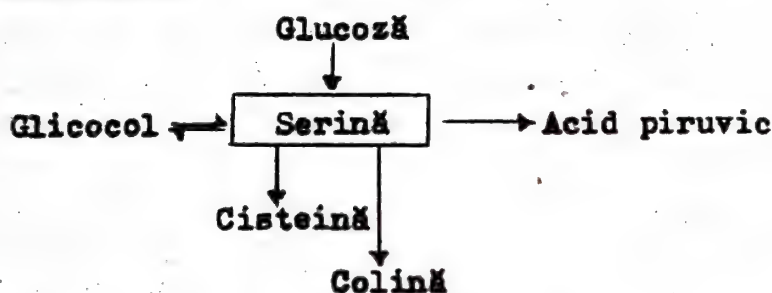
Ureea reprezintă forma de excreție a produsilor de metabolism ai acizilor aminați. Eliminarea ei se face prin rinichi într-o concentrație de 60 de ori mai mare ca în sânge.

Creșterea ureei în sânge se numește uremie sau hiperazotemie. Aceasta poate fi de cauză renală cum se întâlnește în cursul nefritelor cronice, a nefritelor acute postanginoase, nefritelor tubulare ce apar în urma intoxicațiilor cu sublimat, etc. Uremia poate fi întâlnită în unele afecțiuni cardiace sau maladii infecțioase ca urmare a oliguriei, sau în unele afecțiuni hepatice ca urmare a exagerării ureogenezei. Lipsa de sare ce apare în cursul vărsăturilor, duce de asemenea la creșterea ureei.

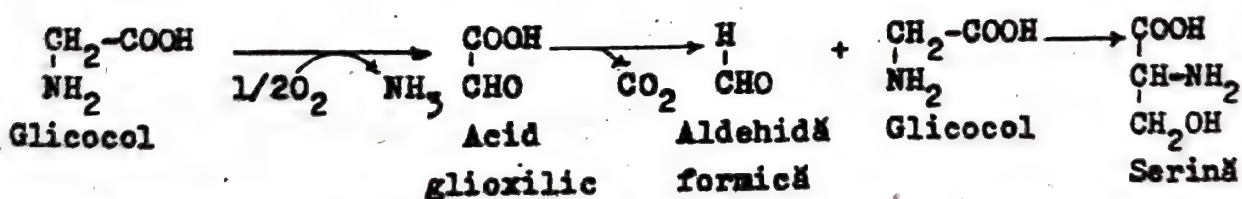
Metabolismul special al unor acizi aminați.

Organismul uman dispune în afara căilor de degradare comune aminoacizilor și de unele căi speciale de degradare pentru fiecare aminoacid în parte. Acest mecanism este posibil datorită structurii diferite a radicalului hidrocarbonat din moleculă.

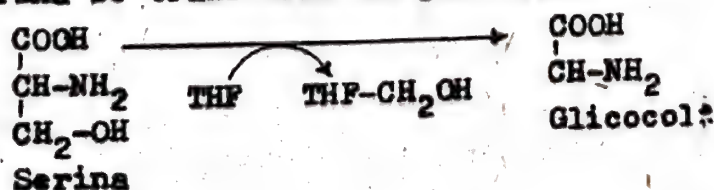
Metabolismul glicocolului și serinei, Glicocolul și serina fac parte din grupa acizilor aminați neesențiali. Ei sînt în schimb glucoformatori. Catabolismul glicocolului presupune transformarea acestuia în serină, în schimb catabolismul serinei are mai multe căi de metabolizare. Schema generală a metabolismului glicocolului și serinei este următoarea:



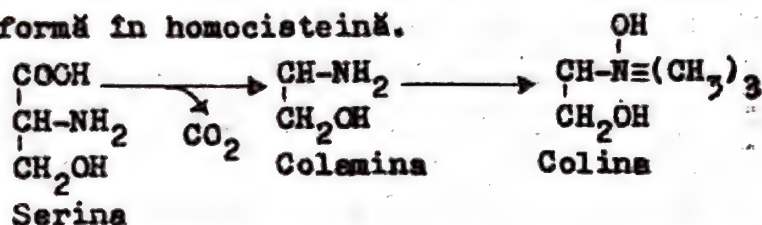
Transformarea glicocolului în serină se realizează printr-o succesiune de reacții de dezaminare, cu formare de acid glioxilic, care prin decarboxilare formează aldehida formică. Prin condensarea formaldehidei cu o moleculă de glicocol se formează serina.



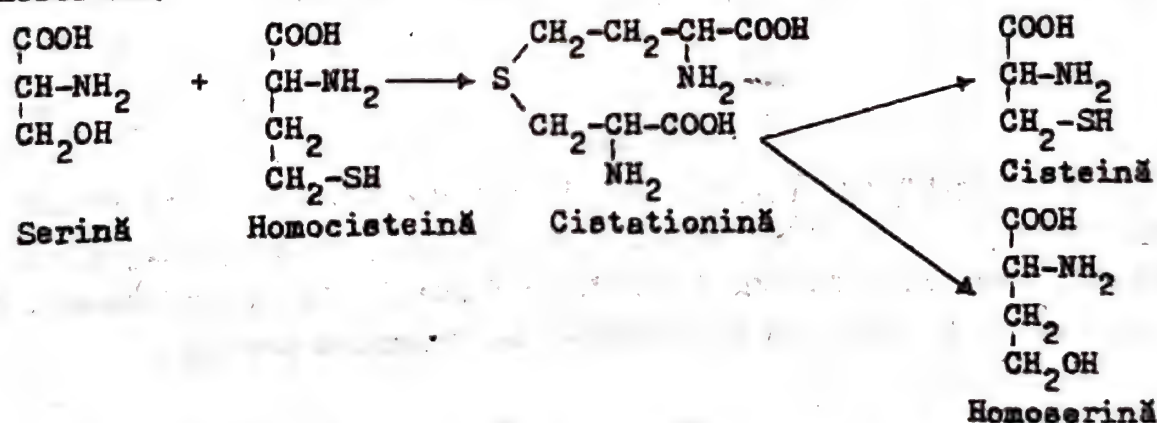
Transformarea serinei în glicocol, necesită prezența acidului tetrahidrofolic, care are proprietatea de a transporta unitățile de un carbon, respectiv funcția de la carbonul beta a serinei, pentru a forma acidul N₁₀-formiltetrahidrofolic. Prin pierderea unității de un carbon, serina se transformă în glicocol.



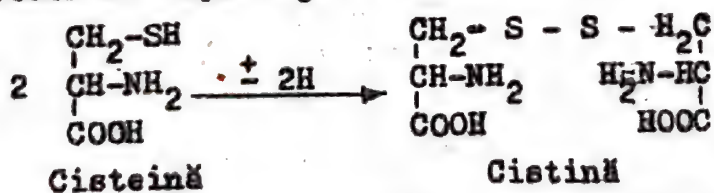
Transformarea serinei în colamină și colină se face inițial prin decarboxilare, urmată de o metilare progresivă, donatorul de radicali metil fiind metionina activă sau adenzil-S-metionina care se transformă în homocisteină.



Transformarea serinei în cisteină se realizează prin participarea homoserinei și a serinei cu formarea unui compus intermediar, cistationina, rezultat din condensarea acestor doi precursori în prezența cistationinsintetazei, a cărei coenzimă este piridoxalfosfatul. Ulterior are loc scindarea enzimatică a cistationinei în cisteină și homoserină.

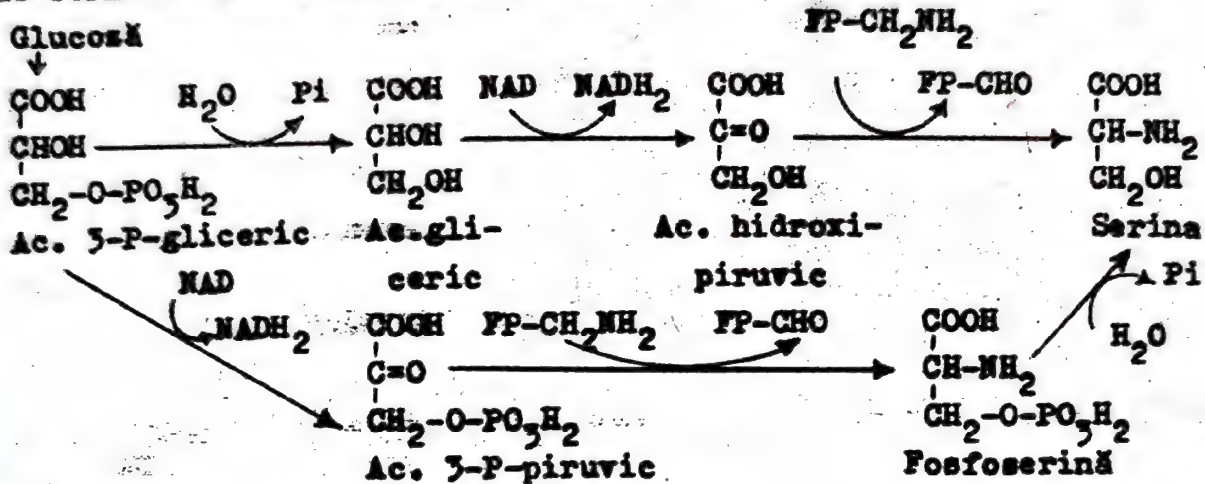


Cistina este o dicisteină, care împreună cu cisteina formează un sistem redox cu implicații în troficitatea tisulară.

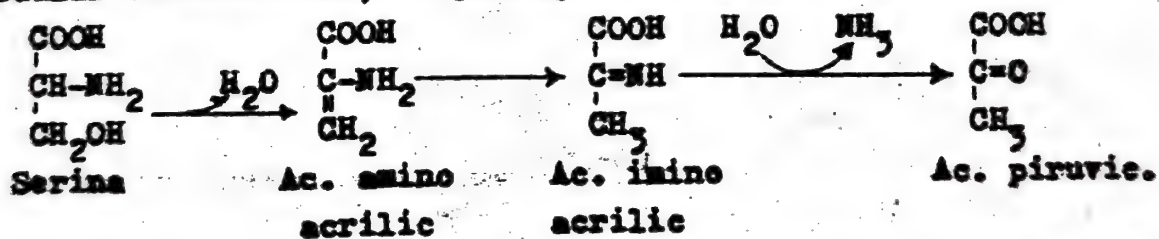


Formarea serinei din glucoză, are ca precursor acidul 3 fosfoglicerice care poate îmbrăca două căi de metabolizare, dar cu același sistem enzimatic. Prima cale metabolică, presupune pierderea radicalului fosforil sub formă de fosfat anorganic cu formare de acid gliceric, care în prezența de NAD trece în acid hidroxipiruvic, funcția cetonică nou creată suferind un proces de transaminare cu formare de

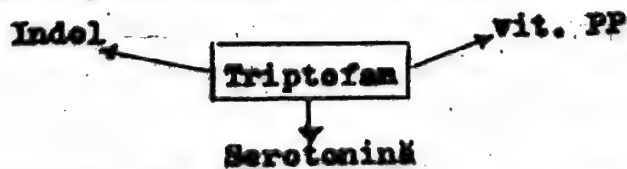
serină. A doua cale de metabolizare, transformă acidul 3 fosfoglicer ic în acid 3 fosfopiruvic, tot în prezență de NAD, care prin transaminare se transformă în fosfoserină. Pierderea radicalului fosforil sub formă de fosfat anorganic, duce la serină.



Transformarea serinei în acid piruvic, are loc în prezența serinindezaminazei, a cărei coenzimă este piridoxalfosfatul, reacție care are loc în mai multe etape, cu formarea acidului aminoacrilic și a acidului iminoacrilic, ca produși intermediari.



Metabolismul triptofanului, acid aminat esențial, poate duce prin catabolismul său la următorii compuși:

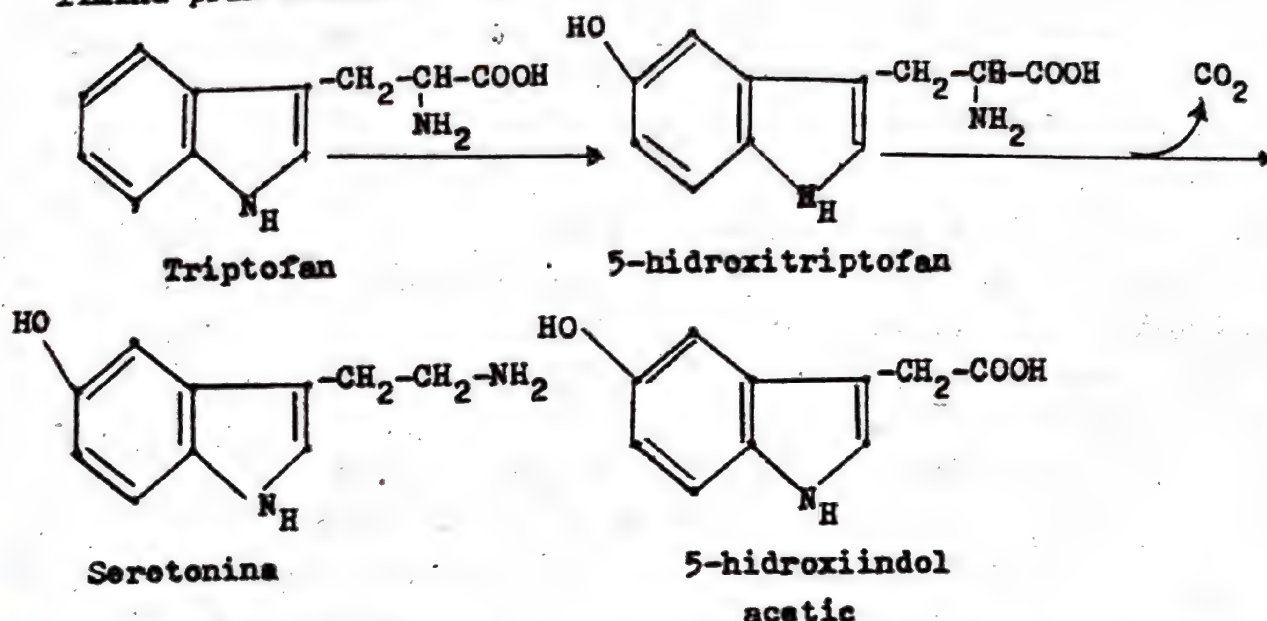


Transformarea triptofanului în vitamină PP (vezi vit. PP)

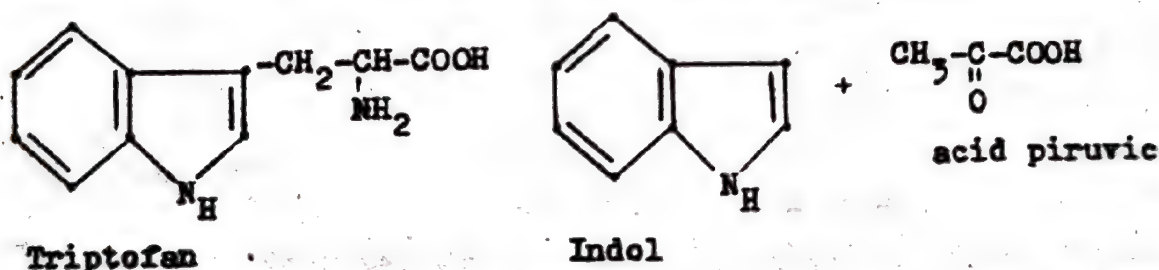
Formarea serotoninăi, are loc după o prealabilă hidroxilare a triptofanului cu formare de 5 hidroxitriptofan, care prin decarboxilare se transformă în 5 hidroxitriptamina sau serotonină. La rândul ei serotonină prin dezaminare și oxidare în prezența monoaminoxidazei din ficat se transformă în 5-hidroxiindolacetic, care se e-

284

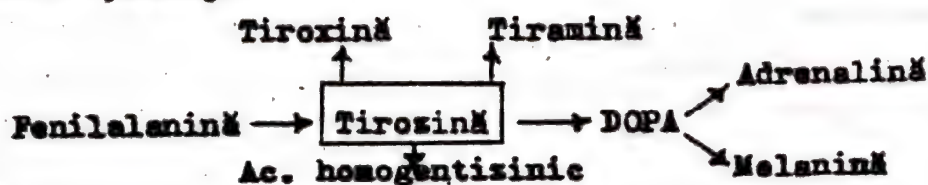
limină prin urină.



Formarea de indol, se realizează sub acțiunea enzimelor din flora intestinală. Indolul format se elimină prin urină sub formă conjugată. Enzima răspunzătoare de această transformare este o triptofanază a cărei coenzimă este piridoxal-5-fosfatul.

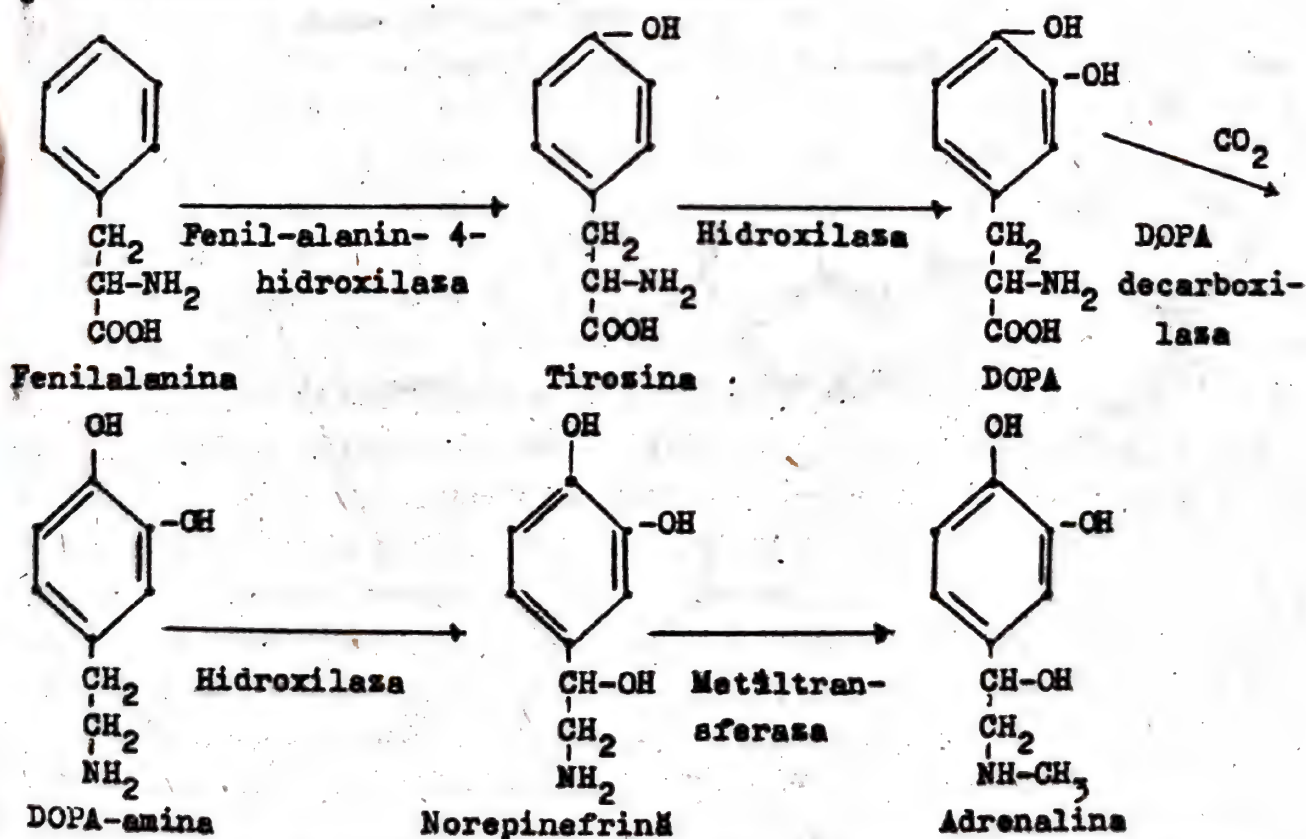


Metabolismul fenilalaninei. Fenilalanina, este un aminoacid aromatic, esențial, glucoformator și cetoformator, deoarece se metabolizează prin intermediul acidului fumaric sau a acidului acetic. Catabolismul fenilalaninei necesită transformarea acestuia printr-un proces ireversibil, sub acțiunea fenilalanin-4-hidroxilazei într-un compus cheie, tirozina, acid aminat aromatic neesențial, cu multiple căi de metabolizare. Astfel tirozina poate fi precursorul următorilor produși:



Transformarea tirozinei în adrenalină și melanină, are loc în prezența unei enzime, tirozin-3-hidroxilază, care printr-un nou proces de hidroxilare, la carbonul 3 al nucleului benzenic, va duce la formarea unui precursor comun pentru adrenalină și melanină, denumit dioxifenilalanina sau DOPA.

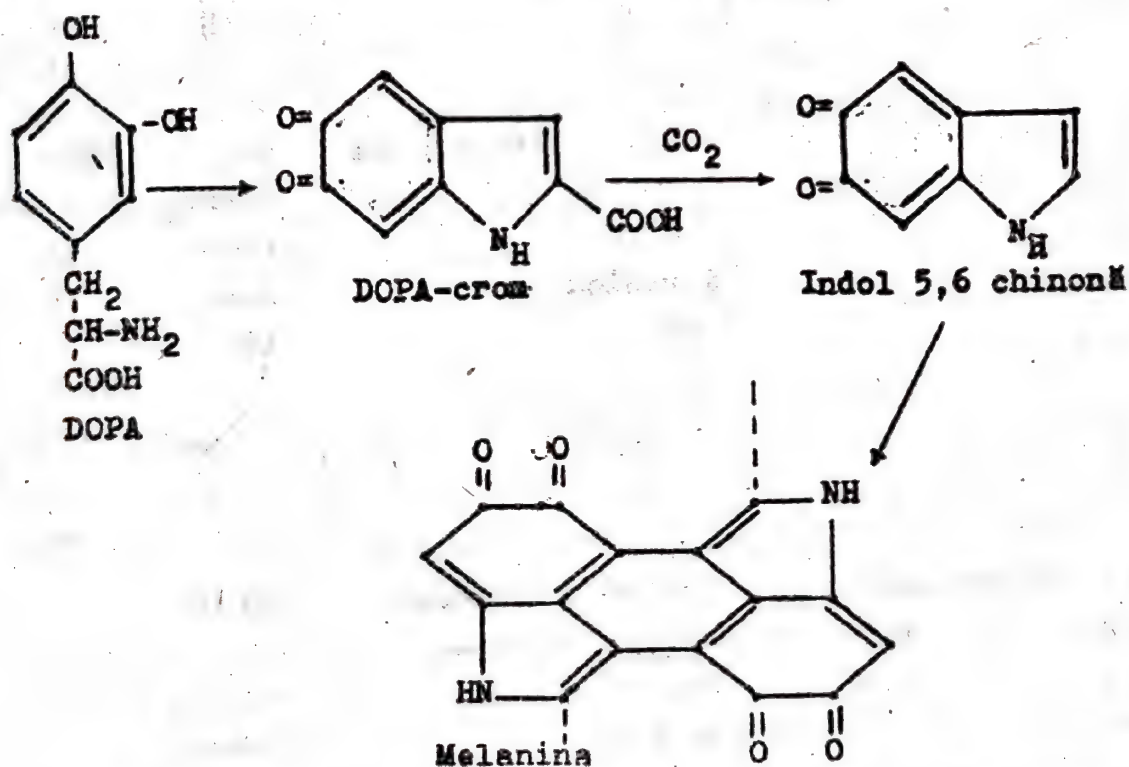
Formarea adrenalinei, se realizează printr-o succesiune de reacții de decarboxilare, hidroxilare și metilare. Astfel DOPA-decarboxilaza transformă DOPA în 3,4-dihidroksifenilacetilamina (DOPA-amina), pentru ca DOPA-amin-beta-hidroksilaza, printr-un proces de oxidare să ducă la formarea de norepinefrină, noradrenalină sau 3,4-dihidroksifeniletanolamina. Reacția de metilare necesită prezența, metioninei active, care printr-o reacție de transmetilare în prezența metiltransferazei să formeze adrenalina.



Formarea melaninei, pigment natural, colorat, cu structură indolică, necesită o secvență de reacții de ciclizare și polimerizare. În prima etapă, tirozinaza sau cuproxidaza acționează prin transfer de electroni, datorită prezenței în structura enzimei a cuprului ca-

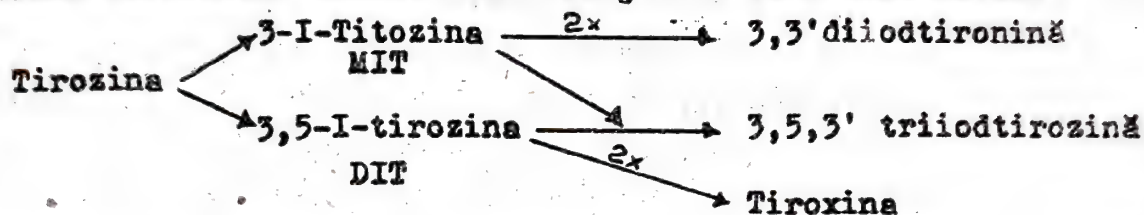
re are proprietatea de a-și modifica valența prin acceptare sau cedere de electroni. Este deci o reacție de oxidare. Celelalte reacții sînt spontane. Rezultă DOPA-chinona, prin transformarea funcțiilor hidroxilice de la carbonul 3 și 4 în funcții cetonice. Prin ciclizare rezultă DOPA-cromul, care se transformă ulterior în 5,6 indolchinona, iar prin polimerizare în melanină.

Procesul de melanogeneză are loc în celulele specializate ale epidermului, denumite melanocite, bogate în mitocondrii, dar și în celule și elemente tisulare care conțin componentele melanice. Melaninele naturale se găsesc sub formă de melanoproteine, legătura fiind realizată între funcțiile chinonice ale melaninei și grupările -SH ale aminoacizilor cu sulf în special a cisteinei, din structura proteinelor. Secvența de reacții, pentru formarea adrenalinei și melaninei presupune deci existența unui numitor comun - DOPA- de la care pentru melanină există o cale particulară.



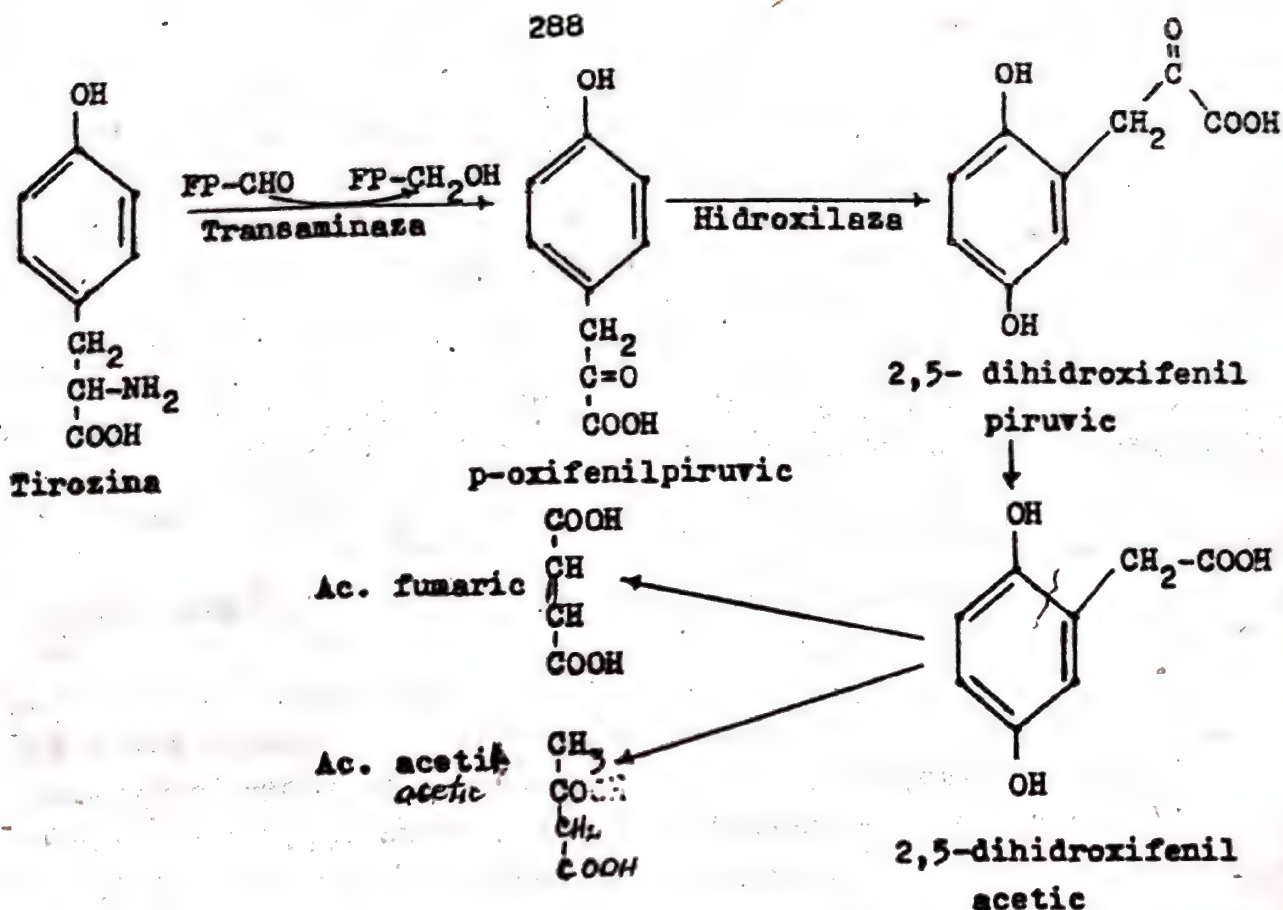
Transformarea tirozinei în hormoni tiroidieni, respectiv în tiroxină și triiodtiromină, necesită iodurarea inițială a tirozinei care se efectuează cu iod activ, rezultat prin oxidarea iodului cu ajutorul apei oxigenate, generată de sistemul glucoză-glucozoxidază

Iodurarea tirozinei, duce la formarea de 3-moniodtirozină (MIT) și 3,5 diiodtirozină (DIT) pentru ca prin condensarea a două molecule de MIT să rezulte 3,3'-diiodtironină, prin condensarea a unei molecule de MIT cu o moleculă de DIT să rezulte 3,5,3' triiodtirozină iar prin condensarea a două molecule de DIT să rezulte 3,5,3',5' tetraiodtirozina. Produsii de condensare mai poartă denumirea de tiro-nine, iar ultimul produs se mai numește și tiroxină, fiind adevăratul hormon tiroidian. Succesiunea reacțiilor este următoarea:

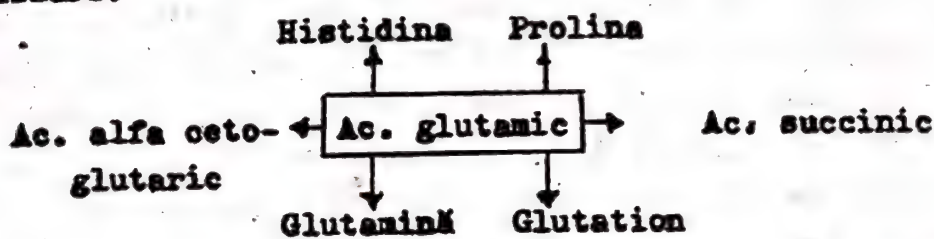


Tironinele se găsesc stocate în tiroidă sub formă de tiroglobuline, care prin hidroliză sub acțiunea enzimelor proteolitice, a căror activitate este dependentă de hormonul tirotrop, sunt eliberate în funcție de nevoile organismului. Forma sub care circulă în sânge este de complexi labili cu proteinele plasmatică care asigură transportul lor.

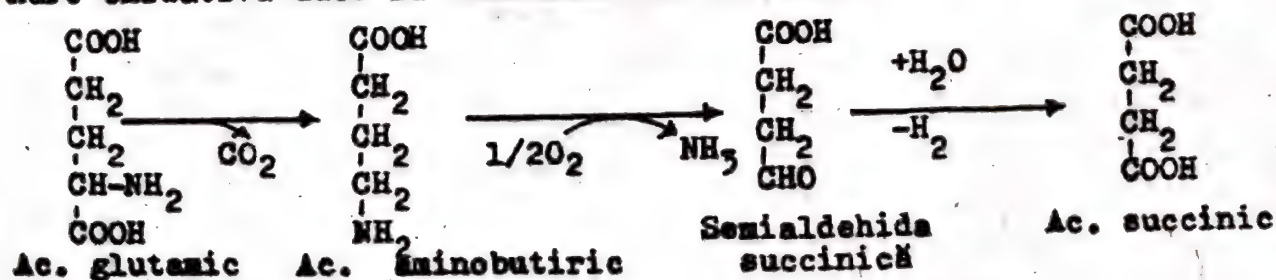
Transformarea tirozinei în acid acetilacetic și acid fumaric, începe printr-o reacție de transaminare, în urma căreia tirozina trece în acid para-hidroxipiruvic, pentru ca prin hidroxilare și transpoziție, adică migrarea catenii laterale, să se formeze acidul 2,5-dihidroxifenilpiruvic, care se decarboxilează oxidativ, dând acidul 2,5 dihidroxifenil acetic sau acidul homogentizinic. Normal prin oxidare sub acțiunea homogentizinat-oxigenazei, în prezența ionilor de Fe, dubla legătură dintre carbonul 1,2 a nucleului benzenic se rupe iar la fiecare atom de carbon adiacent acestuia, se fixează câte un atom de oxigen. Compusul rezultat reprezintă forma enolică a acidului maleil-acetilacetic, care posedă la nivelul dublei legături o configurație cis. Enzima maleil-acetil-izomeraza, având cofactor glutatationul redus, catalizează conversiunea în izomerul trans, rezultând acidul fumaril-acetilacetic, care sub acțiunea fumaril-acetoacetazei se scindează în acidul acetilacetic și acid fumaric. Prin formarea acestor produși finali, fenilalanina apare și ca glăcoformator și ca cetogen.



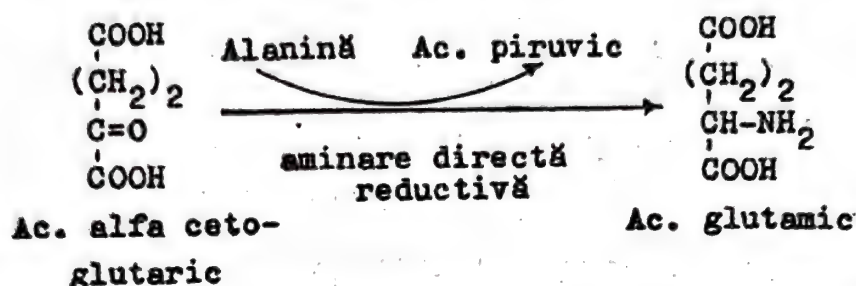
Metabolismul acidului glutamic. Acidul glutamic deține un rol important în organism, ceea ce justifică cunoașterea căilor sale de metabolizare.



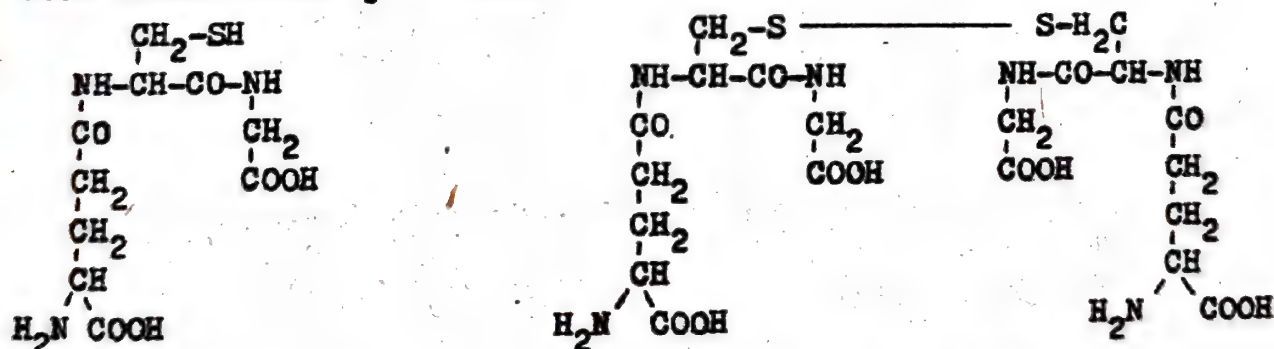
Formarea acidului succinic, are loc printr-o reacție de decarboxilare, cu formarea acidului gama aminobutiric, care prin desaminare oxidativă duce la semialdehida succinică.



Formarea ac. glutamic din ac. alfa cetoglutamic, are loc în urma unui proces de transaminare sau printr-o aminare directă reductivă.



Formarea glutatationului, Glutathionul este un tripeptid, format din acid glutamic, cisteină și glicocol: glutamil-cisteinil-glicină. Formarea lui comportă două etape principale, proces ce se desfășoară la nivelul ficatului. Într-o primă etapă acidul glutamic împreună cu cisteina și în prezența de ATP formează un dipeptid (gama glutamil-L-cisteină) pentru ca ulterior în prezența de glicocol și a unei noi molecule de ATP să formeze glutathionul. Acesta se prezintă sub două forme: redus și oxidat.



Glutathionul este foarte răspândit în țesuturile organismului. El se găsește în cantitate mare în suprarenale și ficat și puțin în oase. Embrionul și copilul conțin, comparativ, mai mult glutathion decât adultul. În țesuturi, glutathionul se află în stare redusă. În procesul îmbătrânirii, are loc o acumulare de glutathion oxidat și în genere de grupări disulfidice, iar administrarea de grupări tiolice (cisteină) aduce refacerea glutathionului redus.

Rolul glutathionului este multiplu. Activează unii fermenți ca proteolizaze tisulare, intervenind în reglarea proteolizei tisulare.

Biosinteza Hemoglobinei

Structura hemoglobinei. Hemoglobina este formată dintr-o histonă -globina- unită cu o grupare prostetică, numită protohem. Protohemul este format dintr-un nucleu tetrapirolic, protoporfirina sau protoporfina, legat de un fier bivalent.

În protoporfirină cei patru nuclei pirolici sînt uniti între ei prin patru legături metinice $-CH=$ iar hidrogenii din poziția beta ai nucelilor pirolici sînt înlocuiți cu patru radicali metil în pozițiile 1,3,5,8, doi radicali vinil în pozițiile 2,4, și doi radicali de acid propionic în pozițiile 6 și 7. Deci protoporfirina este 1,3,5,8 tetrametil 5,4 divinil 6,7 dipropion porfina.

Prin unirea protoporfirinei cu Fe^{++} se obține hemul, partea prostetică a pigmentului sanguin. Fierul joacă un rol important și în legarea hemului de globină, care reprezintă partea proteică.

Fierul este legat de hem prin două valențe principale care înlocuiesc hidrogenii de la cei doi atomi centrali de azot ai nucleilor pirolici. Prin două valențe coordinative se leagă de ceilalți doi atomi de azot ai nucleilor pirolici, rămînîndu-i posibilitatea ca prin celelalte două valențe coordinative să lege încă doi radicali: printr-o valență coordinativă de azotul dintr-o histonă iar prin ultima valență coordinativă să asigure legătura reversibilă cu oxigenul, CO_2 , etc.

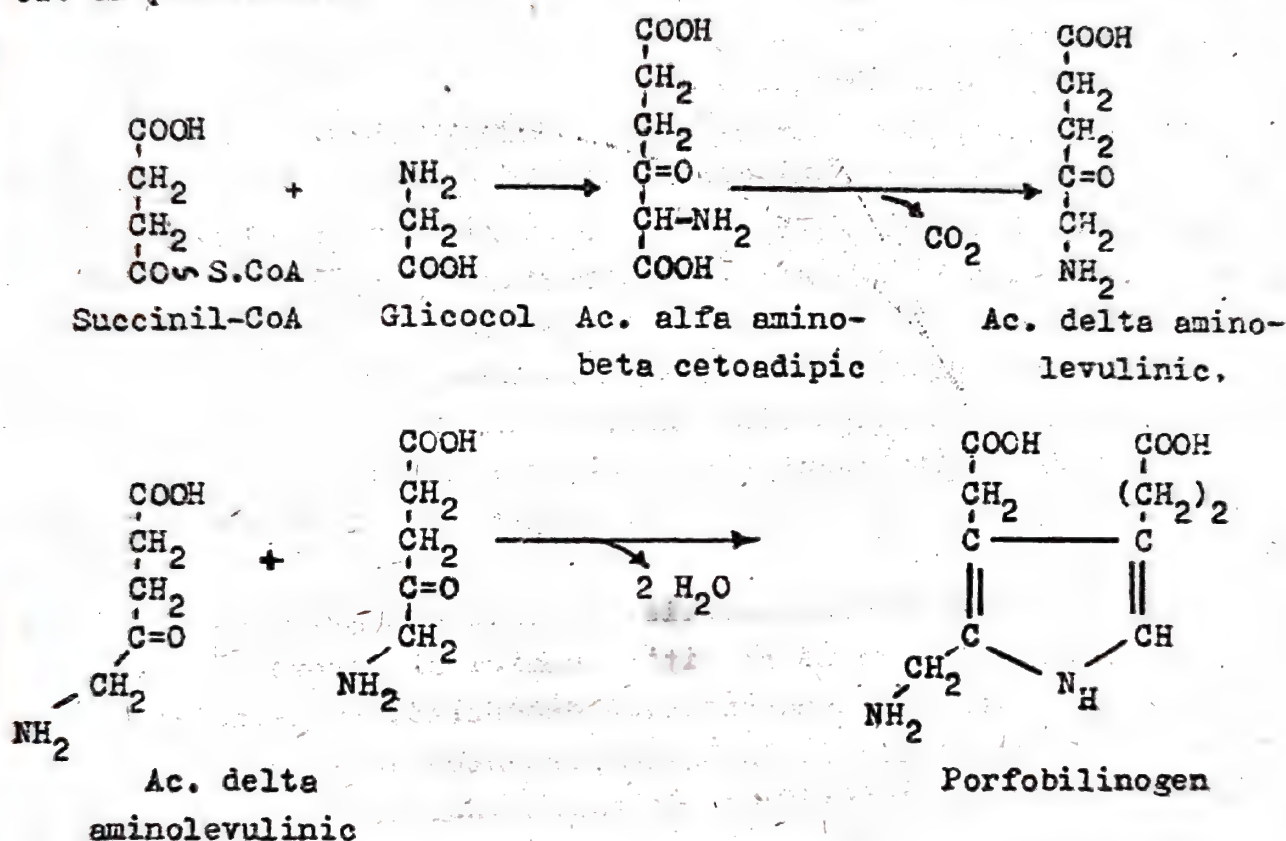
Prin grupările carboxilice ale restului propionic, hemul se fixează prin legături ionice de unele grupări bazice ale aminoacizilor din lanțurile globinice.

Biosinteza hemului. Mecanismul sintezei porfirinei urmează ciclul lui Shemin, care constă din condensarea unei molecule de acid succinic activat - succinil CoA cu glicocolul pentru ca printr-o suită de etape de condensare, decarboxilare și dehidrogenare să ducă la formarea nucleului tetrapirolic.

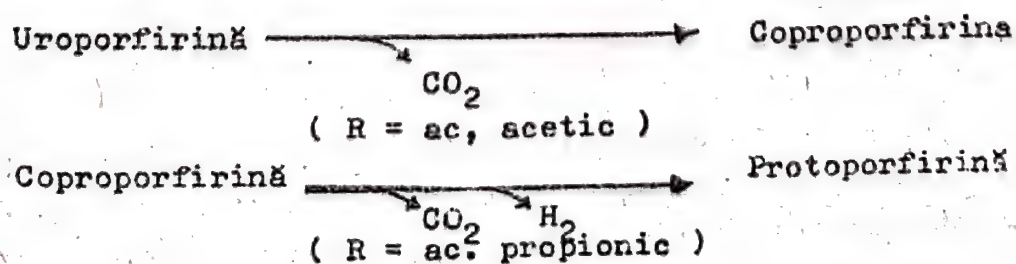
Succinil CoA și glicocolul în prezența delta aminolevulinic-sintetaza, prin eliminarea $HS.CoA$, formează un compus nestabil, ac. alfa amino beta ceto adipic, care simultan este decarboxilat sub acțiunea aceluiași sistem enzimatic și în prezența de vitamină B_6 , formînd delta amino levulin

mînd acidul delta aminolevulinic.

Două molecule de acid delta aminolevulinic în prezența unei sintetaze și prin eliminarea a două molecule de apă formează un nucleu pirolidic denumit porfobilinogen, care este precursorul nemijlocit al porfirinei.



Transformarea porfobilinogenului în uroporfirină reprezintă etapa următoare care constă din unirea a patru nucleu pirolidici de porfobilinogen. Prin decarboxilarea radicalilor de acid acetic se formează coproporfirina, urmată de decarboxilarea și dehidrogenarea radicalilor de acid propionic din poziția 2,4 cu formare de radicali vinilici, produsul rezultat fiind protoporfirina care prin fixarea fierului duce la protohem, iar prin unirea cu globina la hemoglobină.



Sinteza globinei. Globina este o proteină bazică, aparținând histonelor, fiind constituită dintr-un număr specific de acizi ami-nați și prezentând variații multiple de la o specie la alta și de la epoca fetală la adult. Variația în structura și compoziția moleculară a globinei determină o variație a proprietăților fizico-chimice și biologice ale hemoglobinei.

Locul de sinteză al hemoglobinei. Hemoglobina se sintetizează în centrul hematopoetic, măduva osoasă fiind locul care în mod normal se desfășoară lanțul metabolic al porfirinelor și hemului. Hemul se sintetizează în nucleul eritroblastilor iar globina se formează în citoplasmă. Unirea hemului cu globina se face în citoplasmă. În unele stări patologice, sinteza de hemoglobină poate avea loc în afara centrilor hematopoetici inclusiv în eritrocitele circulante.

Factorii biochimici ai hematopoezei.

În procesul de sinteză al hemoglobinei sînt necesare următoarele substanțe:

Proteinele, sînt indispensabile sintezei hemoglobinei. Un regim lipsit de proteine determină apariția anemiei hipocrome. Proteinele vegetale nu au o acțiune hematopoetică deosebită. Proteinele, reprezintă un factor hematopoetic datorită prezenței în moleculă a unor aminoacizi ca lizina, triptofanul și metionina, numiți și acizi ami-nați hematopoetici

Mineralele, intervin în hematopoeză prin fier, cupru și cobalt. Fierul, prezintă importanță în procesul de hematopoeză, datorită faptului că el este un component al hemoglobinei. Se știe că rezervele de fier sînt mici încît nu pot asigura sinteza îndelungată a hemoglobinei, dacă nu se asigură un aport continuu prin alimente. Anemia prin lipsă de fier este mai frecventă la femei decît la barbat. Fierul ingerat, este transformat la nivelul stomacului în fer bivalent, datorită prezenței acidității gastrice. Absorbția la nivelul intestinului și depozitarea în ficat și splină este în strînsă legătură cu prezența feritinei.

Cuprul, joacă rol în procesul de hematopoeză, probabil prin mobilizarea fierului din țesuturi. Cobaltul, intervine în hematopoeză fiind un component al vitaminei B₁₂.

Vitaminele intervin în procesul de hematopoeză. Dintre vitaminele cu rol deosebit, putem cita: vit. C, ac. folic, vit. B₁₂.

Factorul antianemic al stomacului, reprezentat prin factorul intrinsec, secretat de mucoasa gastrică, care se activează în prezența alimentelor bogate în proteine și care conțin factorul extrinsec. Factorul intrinsec este termolabil, distrugându-se la 70-80° C. Este produs de mucoasa din regiunea pilorică a stomacului și într-o măsură oarecare de glandele lui Brunner din duoden.

Hormonii, cum sînt cantitățile mici de foliculină pot stimula hematopoeza spre deosebire de cantitățile mari care duc la sclerozarea măduvei spinării. De asemenea o acțiune hematopoetică o au și cantitățile mici de testosteron.

Specificitatea hemoglobinelor.

Hemoglobinele diferitelor specii ca și hemoglobina fetală și a adultului prezintă unele diferențe caracterizate prin următoarele proprietăți: forma cristalelor, aminoacizii terminali din globină, proporția de sulf din aminoacizi, rezistența la alcali și migrarea electroforetică.

Hemoglobina adultului este distrusă sub acțiunea unei soluții de hidroxid de sodiu într-o proporție de 70 % spre deosebire de hemoglobina fetală care este foarte rezistentă la acțiunea alcalilor, ea fiind distrusă numai într-o proporție de 7 %.

Studiul specificității hemoglobinelor a dus la descoperirea unor boli care se încadrează în noțiunea de "boli moleculare" care cuprinde afecțiuni datorită modificării structurii chimice și a arhitectonice a moleculei. Boala moleculară, constă în faptul că din cei 300 de aminoacizi care intră în compoziția hemoglobinei, numai unul singur este schimbat.

Combinațiile hemoglobinei

Hemoglobina prezintă capacitatea de a fixa în mod reversibil și în unele condiții speciale în mod ireversibil, oxigenul, oxidul de carbon, sulful, etc, datorită prezenței fierului în structura sa.

Fixarea în mod reversibil a oxigenului, de către hemoglobină, fără a se modifica valența fierului, formează oxihemoglobina. Combinarea cu oxigenul a hemoglobinei este foarte nestabilă.

Hemoglobina redusă, reprezintă hemoglobina care a cedat o parte din stocul de oxigen.

Capacitatea sîngelui de a fixa oxigenul este direct proporțională cu concentrația acestuia în hemoglobină. Astfel, pentru un gram de hemoglobină se fixează 1,34 ml oxigen. Dintre tipurile de hemoglobină, cea fetală prezintă cea mai mare afinitate pentru oxigen, explicabilă prin necesitatea oxigenării țesuturilor embrionului.

Hemoglobina poate fixa și bioxidul de carbon, care se leagă de una din grupările aminice libere ale globinei, dînd un carboamino derivat, combinație care poartă denumirea de carbhemoglobină, cu importanță în transportul bioxidului de carbon de la țesut la plămîn. Puterea de fixare a sîngelui redus pentru bioxidul de carbon este mai mare decît a sîngelui oxigenat, pentru că hemoglobina redusă se poate combina direct cu mai mult CO_2 pentru a forma carbhemoglobina decît hemoglobina oxigenată, datorită faptului că prima este un acid mai slab.

Prin legarea coordinativă a oxidului de carbon de fierul hemului se obține carboxihemoglobina. Reacția este reversibilă, dar afinitatea hemoglobinei pentru oxidul de carbon este de 210 ori mai mare decît pentru oxigen. Prezența oxidului de carbon în atmosferă, duce la afecțiunea denumită oxicarbonism, ca urmare a legării oxidului de carbon de hemoglobină. Cînd cantitatea de carboxihemoglobină formată, depășește 50 % din totalul de hemoglobină, intoxicația poate duce la comă.

Hemoglobina, sub acțiunea oxidanților, se transformă în methemoglobină, datorită fierului bivalent care trece în fier trivalent. Prin această modificare de valență, se pierde proprietatea de a fixa în mod reversibil oxigenul, deci este un produs fără funcție respiratorie. Substanțele implicate în formarea acestui produs pot fi: ozonul, fericianura, azotații, nitrobenzenul, etc.

Methemoglobina nu reacționează nici cu oxigenul atmosferic nici cu oxidul de carbon. În schimb poate reacționa cu diferite substanțe, ca fluorurile, formînd fluorhemoglobina, cianurile cu care formează cianhemoglobina.

În organism, are loc formarea în permanență a methemoglobinei

dar datorită unui mecanism enzimatic, methemoglobina este redusă în hemoglobină astfel că echilibrul este în favoarea formării hemoglobinei. Această transformare fiziologică a methemoglobinei în hemoglobină se realizează datorită unui sistem enzimatic complex în care un rol major, ca agent reducător îl deține NADH_2 , o flavoproteină de tipul diaforazei (diaforaza I) și o reductază (methemoglobinreductaza). NADH_2 -ul este format în eritrocite în timpul glicolizei. O parte din hidrogen este transferat diaforazei I și apoi sub acțiunea catalitică a methemoglobinreductazei este transferat pe methemoglobină care prin reducere trece în hemoglobină.

Patologic, putem avea o methemoglobinemie toxică și una congenitală, datorită fie unui defect enzimatic fie datorită unui defect de structură a globinei. În methemoglobinemia congenitală prin defect enzimatic, mecanismul de formare a methemoglobinei este normal, dar acesta nu se transformă în hemoglobină datorită lipsei sistemului enzimatic. Totuși o cantitate de 50 % din methemoglobină este transformată în hemoglobină datorită glutatationului redus și acidului ascorbic. Administrarea de albastru de metilen duce la reducerea methemoglobinei în hemoglobină, dar aceasta se face printr-o cale ocolită de reducere a NADPH_2 care nu poate reduce methemoglobina decât prin intermediul unui transportor artificial, care este albastrul de metilen.

În methemoglobinemia ereditară, datorită unei anomalii moleculare, asistăm la prezența în structura hemoglobinei a unei globine patologice, ca o consecință a unei alterări a secvenței aminoacizilor, deci un substrat anormal pentru sistemele enzimatice fiziologice ale eritrocitului răspunzător de reducerea Fe^{3+} în Fe^{2+} . Tratatul cu albastru de metilen sau cu acid ascorbic nu este eficient în această formă de methemoglobinemie.

Spectrele de absorbție ale combinațiilor hemoglobinei.

Oxihemoglobina, prezintă la examenul spectroscopic, două benzi de absorbție caracteristice între D și E. Prima este dreaptă și netă, cea de a doua este mai largă și estompată. Albastru-violet și violetul din spectru sînt total absorbite.

Hemoglobina redusă, prezintă un spectru format din reunirea a două benzi de absorbție într-o singură bandă - banda lui Stokes - ușor deplasată către regiunea oranj și roșu a spectrului.

Carboxihemoglobina, prezintă un spectru de absorbție foarte asemănător cu al oxihemoglobinei, diferența constând în faptul că cele două benzi sînt ușor deplasate spre violet.

Methemoglobina, prezintă un spectru de absorbție în soluție acidă, formată din cele două benzi ale oxihemoglobinei cu o bandă în plus în roșu. În soluție alcalină această bandă se apropie de banda galbenă.

Tulburări în sinteza hemului.

Cauzele care duc la tulburări în sinteza hemului, pot fi multiple. Dintre acestea cităm: tulburări ale sintezei de protoporfirină, care la rîndul ei poate fi de cauză alimentară sau enzimatică, tulburări legate de inhibarea înserării fierului pe nucleul de protoporfirină și tulburări datorită scăderii cantității de fier, necesar pentru sinteză.

Porfirinopatiile, constituie acel tablou clinic și biologic determinat de tulburările ce apar în metabolismul porfirinelor. Acestea pot fi simptomatice (coproporfirinurii simptomatice) care apar în hepatopatii virale sau obstructive, din cursul bolilor infecțioase, cum se întîmplă în poliomielită, în anemia pernicioasă, avitaminoză, alcoolism, stări febrile, intoxicații cu plumb, etc.

Normal, coproporfirina este cuprinsă între 150-200 gama în urina din 24 ore, uroporfirina în concentrație de 20 gama în urina din 24 ore iar protoporfirina și deuteroporfirina se găsesc sub formă de urme. În aceste cazuri, asistăm la o creștere a excreției urinare de porfirine eterosolubile. În schimb uroporfirina și porfobilinogenul sînt absente. Tabloul clinic este predominat de boala primară.

Porfiriile sau boala porfirică, reprezintă acea stare patologică determinată de tulburări primitive ale lanțului metabolic al hemului. Ca urmare asistăm la o creștere a excreției de porfirină și la apariția de tipuri anormale de porfirină. După agentul responsabil de tulburarea metabolică putem avea:

- porfirii de natură eritropoetică (congenitală) care se în-



întâlnește la sugar imediat după naștere sau la copilul mic. Această afecțiune se traduce printr-o excreție crescută de uroporfirină I și coproporfirină I. De asemenea se constată o concentrație crescută de porfirină în normoblaști, eritrocite periferice și în măduvă. În schimb eliminarea de porfobilanogen este absentă.

- porfirii de natură hepatică, care poate fi acută intermitentă, caracterizată printr-o excreție crescută de porfobilinogen, uroporfirină și coproporfirină. De asemenea asistăm la o excreție de acid delta aminolevulinic. În porfiriea cutanată a adultului se constată o excreție de uroporfirină sub forma unui compus cu zinc. Uneori se pot întâlni și forme mixte.

Catabolismul hemoglobinei

(Bilirubinogeneza)

Bilirubinogeneza, cuprinde ansamblul fenomenelor biologice, care reglează catabolismul pigmentului hemoglobinei ce este eliminat sub formă de bilirubină legată. Diferitele confuzii și controverse au putut fi înlăturate datorită folosirii izotopilor și explorării principalelor stadii ale metabolismului hemoglobinei precum și datorită folosirii studiilor enzimologice.

Bilirubinogeneza înbracă mai multe etape, dintre care trei sînt cele mai importante: etapa prehepatică, de transport și de conjugare.

Etapă prehepatică, de degradare a hemoglobinei, constă în captarea și distrugerea hematiilor bătrîne sau anormale prin elementele sistemului reticulo endotelial. Acest proces duce în cele din urmă la formarea bilirubinei libere denumită indirectă sau neconjugată. Această proprietate de transformare a hemoglobinei în bilirubină se înscrie ca un proces fiziologic normal. Liza hematiilor se efectuează esențial la nivelul splinei, ficatului și măduvei spinării,

Din cele trei elemente constitutive ale hemoglobinei, fierul este eliminat de organism, în procesul catabolic al hemoglobinei se stochează sub formă de feritină, fiind utilizat la noi procese de biosinteză, globina se degradează iar grupul porfiric al hemoglobinei se transformă în bilirubină, compus tetrapirolic cu lanț linear. Această conversiune a hemoglobinei în bilirubină este un fenomen rapid. Prin injectarea hemoglobinei marcate, la gobolan s-a constatat

că timpul de transformare a hemoglobinei în bilirubină este de trei ore.

Etapa prehepatică, cuprinde trei secvențe de reacții: desfacerea oxidativă a inelului porfirinic, pierderea fierului și pierderea globinei și reducerea biliverdinei formate.

Desfacerea oxidativă a inelului porfirinic, are loc la nivelul carbonului alfa metinic, care unește inelul pirolitic A și B. Gruparea metinică este oxidată enzimatic, fiind eliminată probabil sub formă de oxid de carbon. Cele patru inele pirolitice sînt menținute intacte și păstrează încă fixat fierul și globina. Compusul rezultat este choleglobina (verdhemoglobina sau pseudohemoglobina).

Pierderea fierului. Fierul legat labil trece în plasmă unde se fixează pe o proteină plasmatică formînd un complex fier-proteină. Compusul rezultat este biliverdinglobina care mai păstrează globina și conține două funcții cetonice la carbonii care erau legați prin puntea metinică. În sfîrșit globina trece în circuitul catabolic al proteinelor, fragmentul tetrapirolic, biliverdina prin reducere enzimatică cu fixare de hidrogen la nivelul punții gama metinice trece în bilirubină.

Etapa de transport, constă în fixarea bilirubinei pe fracțiunea albuminică pentru a fi vehiculată.

Etapa hepatică de conjugare, constă dintr-un proces ce se desfășoară la nivelul ficatului și are ca scop formarea unui compus rezultat din esterificarea bilirubinei cu ajutorul acidului glicuronic, esterificare ce are loc la nivelul funcțiilor carboxilice ale radicalului de acid propionic din poziția 6,7 a bilirubinei. Prin acest mecanism se formează un diglucuronid de bilirubină.

Ficatul asigură purificarea plasmatică a bilirubinei neconjugate în mod rapid. Se pare că fenomenele de membrană asigură o trecere în hepatocit a complexului albumină-bilirubină cu returnarea rapidă a albuminei în circulație.

Sursa de acid glicuronic este acidul uridin difosfoglicuronic provenit din metabolismul glucozei.

Etapa intestinală de degradare, cuprinde o suită de secvențe care au ca scop să transforme bilirubina în urobilinogen și sterco-



bilinogen urmată de oxidarea în urobilină și stercobilină.

Reducerea în mezobilirubină, are loc prin fixare a 4 hidrogeni la nivelul radicalilor vinil din structura bilirubinei.

Reducerea în urobilinogen, se efectuează prin hidrogenarea carbonilor metinici din poziția beta și delta.

Reducerea în stercobilinogen, se efectuează prin fixarea de hidrogen la cele două duble legături ale ciclurilor pirolice terminale

Oxidarea în urobilină și stercobilină, au ca scop transformarea ambelor bilinogene, incolore în compuși colorați. Oxidarea are loc la nivelul punții metenice și a azotului pirolic din ciclul III rezultând urobilina respectiv stercobilina.

Caracteristicile principale ale bilirubinogenezei și degradării bilirubinei.

Bilirubinogeneza și procesul de degradare a bilirubinei prezintă o serie de particularități:

1. Reacția de transformare a hemoglobinei în bilirubină, primul, compus ciclic, cel de al doilea compus tetrapirolic linear, este ireversibil.

2. Fenomenul de conversiune a hemoglobinei în bilirubină este un fenomen rapid.

3. Porfirina liberă nu se poate transforma în bilirubină. Prezența fierului este absolut necesară iar deschiderea ciclului nu se poate produce decât doar dacă protoporfirina este complexată cu fier sub formă de hem (protoporfirină Fe^{++}) sau hematină (protoporfirină Fe^{+++}).

4. In vitro, deschiderea ciclului porfirinic poate fi efectuată și la nivelul altor punți metenice, realizându-se o degradare diferită ca în cazurile fiziologice, în care deschiderea ciclului nu se face decât în poziția alfa.

5. Toate reacțiile sînt enzimatice. Astfel, alfa meteniloxigenaza, care catalizează deschiderea punții metenice a ciclului porfirinic are nevoie de prezența NADH-ului și a ionilor ferici; alfa metenilformilaza, catalizează transformarea pseudohemoglobinei în biliverdină. Biliverdinreductaza, catalizează transformarea biliverdinei în bilirubină în prezența de NADH.

6. Procesul glicuroconjugării, care permite în egală măsură eliminarea și a altor substanțe organice (oestrogeni, corticoizi, tiroxine sau medicamente) este esențial hepatic.

7. Bilirubina poate fi întâlnită și sub forma unor derivați conjugați de bilirubină neglicuronică. S-a pus în evidență sulfoconjugări sub formă de mono și disulfat de bilirubină. Acest proces se realizează la nivelul a două grupe hidroxilice a pigmentului. El nu constituie însă un mecanism eficace în cazul unei deficiențe a procesului glucuronoconjugării.

8. La nivelul ficatului pot avea loc transformări mai profunde a compușilor tetrapirolici. Astfel, în unele tulburări hepatice, stări febrile, apar în urină substanțe cu numai două inele pirolice care prin reducere cu sulfid de sodiu în mediu alcalin, trece într-o substanță de culoare roșie, cunoscută sub denumirea de pentdiopent.

9. Procentul seric fiziologic de bilirubină liberă, este de 0,1 - 0,5 mg / 100 ml. Insolubilă în plasmă, bilirubina liberă se fixează exclusiv pe albumină. Capacitatea maximă de fixare este de două molecule de bilirubină pentru o moleculă de albumină, un gram de albumină fixând 16 mg bilirubină. Bilirubina nefixată este repede oxidată în produse care nu dau reacție specifică pentru bilirubină și care migrează cu α_1 și α_2 globulină. Această capacitate de fixare a albuminei pentru bilirubină liberă este foarte puternică. Cu toate acestea ea poate fi perturbată de unele substanțe ca, salicilatul, sulfamide, acizi grași și acizi biliari, prin efectul competitiv al acestor substanțe cu bilirubina prin formarea unor complexe cu albumina. Legătura albumină-bilirubină constituie o legătură solidă și protejează pigmentul de degradare oxidativă.

10. Pigmenții existenți în mod normal în organism, provin în proporție de 70 % din hemul globulelor roșii înbătrânite, restul de 30 % provenind din transformarea imediată a porfirinelor apărute în măduva osoasă în timpul eritropoezei și prin degradarea citocromilor. Deși aceștia se găsesc într-o cantitate mult mai mică, au o viață mult mai scurtă, se metabolizează mai rapid, oferind astfel o cantitate proporțional mai mare de pigmenți.

11. Prin noțiunea de urobilină se înțelege, amestecul de ster-

cobilină și urobilină, precum și cromogenii lor corespunzători - urobilinogen și stercobilinogen - cu mențiunea că majoritatea este reпре prezentată prin stercobilinogen- stercobilină (80-90 %) iar urobilinogenul-urobilina fiind în condiții normale numai într-o proporție de 10 -20 %, din totalul pigmentilor excretați. În mod normal, aceste substanțe nu apar deloc în urină sau apar în cantități foarte mici..

12. Cunoașterea pigmentilor biliari, prezintă o importanță deosebită pentru practică. Astfel, bilirubina conjugată hidrosolubilă traversează filtrul renal, dă reacția directă cu acidul sulfanilic diazotat, fiind crescută în icterul prin obstrucție în special.

Bilirubina prehepatică, liberă, legată de albumine care apare în icterul hemolitic când la nivelul sistemului reticulo-endotelial are loc o distrugere masivă a hematiilor nu traversează filtrul renal și nu dă reacția diazo decât după tratare cu un accelerator - cofeină sau alcool -

13. Din punct de vedere clinic și biochimic, este interesant cazul icterului care apare la prematuri, la care din cauza dezvoltării insuficiente a ficatului lipsește UDPG-transferaza și deci ficatul este lipsit de posibilitatea conjugării bilirubinei. Este deci o consecință a unei insuficiențe enzimatice care se ameliorează prin creșterea copilului paralel cu dezvoltarea normală a ficatului.

14. Cele trei forme de eliminare ai catabolismului hemoglobinei - bilirubina, urobilinogenul și urobilina - prezintă proprietăți chimice diferite prin reacții de culoare specifice. Pentru bilirubină avem reacția Zins, pentru urobilinogen, reacția Ehrlich iar pentru urobilină, reacția Gmelin.

15. Bilirubina liberă, neconjugată sau prehepatică este o bilirubină liposolubilă ceea ce permite o extragere cu solvenți organici a acesteia spre deosebire de bilirubina conjugată care este solubilă în apă.

16. Numai printr-un examen complet, care constă din analiza cantitativă a celor două forme de bilirubină din sânge și prin analiza calitativă a urinei și materiilor fecale se poate face o interpretare corectă a stadiului clinic al bolii și evoluției ei.

Proteinele plasmatice.

Proteinele plasmatice sau circulante, reprezintă cel mai important constituent al plasmăi. Clasificarea proteinelor în trei grupe este clasică, cercetările moderne conturând doar în sinul grupelor, fracțiuni și subfracțiuni.

Cantitativ, pentru un total de proteine plasmatice de 75 g % se admite că fibrinogenul se găsește în concentrație de 3 g %, globulinele 30 g %, iar albuminele 45 g %.

Fibrinogenul, este proteina care în funcție de prezența sau absența ei din sânge, conferă acesteia calitatea de plasmă sau ser. În cazul proteinelor plasmatice, fibrinogenul ocupă o poziție unică în sensul că se transformă sub acțiunea trombinei în fibrină insolubilă, proces care stă la baza coagulării sângelui.

Albuminele, reprezintă fracțiunea cea mai mare a proteinelor plasmatice sau serice. Sînt cele mai omogene, jucînd rol în schimburile de apă dintre sânge și țesuturi, datorită presiunii coloidosmotice pe care o dezvoltă.

Globulinele, reprezintă fracțiunea cea mai heterogenă a proteinelor plasmatice. În grupul lor se disting mai multe subfracțiuni individualizate după viteza lor de migrare în câmpul electroforetic: alfa, beta și gama globulinele.

Albuminele sînt sintetizate în ficat pe seama proteinelor alimentare, ca și fibrinogenul a cărei viteză de regenerare este superioară albuminelor. Globulinele au o origine extrahepatică și anume în sistemul reticulo-histiocitar. Viteza lor de regenerare este de 10-14 zile.

Proteinele plasmatice dețin numeroase funcții dintre care cele mai importante sînt:

- funcție nutritivă, serumalbuminele reflectînd schimburile nutriției proteice ale întregului organism.
- funcție plastică, , în sensul că ele servesc și la sinteza proteinelor celulare, caracteristică fiecărui țesut în parte.
- funcție de rezervă de materii proteice, de care organismul dispune la nevoie
- menține volumul sângelui, datorită albuminelor plasmatice

care asigură menținerea în circulație a unei mari cantități de apă, reglând raportul globuline plasmă.

- menține tensiunea arterială, prin fracțiunea albuminică, care reține apa și datorită hipertensinogenului, precursor al hipertensiunii.

- asigură mobilitatea eritrocitelor, știind că eritrocitele se mișcă mult mai greu și au un coeficient de frecare de pereții vaselor mult mai mare, dacă în mediul respectiv lipsesc proteinele.

- vehicul pentru diferite substanțe din sânge. Astfel, albuminele fixează și transportă ioni de calciu și clor. De fracțiunea globulinică alfa și beta se leagă o serie de biocatalizatori ai serului ca: fosfataza alcalină, colinesteraza, hormonul tireotrop, hipofizar, carotenoizii, etc.

- rol în coagularea sângelui, datorită faptului că pune la dispoziție factori antihemofilici (protrombină, accelerină, proconvertină etc)

- rol în menținerea echilibrului acido-bazic al sângelui, ca urmare a faptului că formează un adevărat sistem tampon, contribuind la stabilitatea pH-ului său.

- rol imunologic, asigurând 90 % din imunitatea umorală; subfracțiunea gama globulinică este constituită aproape exclusiv din anticorpi.

Euproteinemia, reprezintă echilibrul dinamic normal al proteinelor sanguine, iar prin disproteinemie se înțelege o modificare calitativă și cantitativă a proteinelor sanguine, secundară unui mecanism fiziopatologic, declanșat de o anumită afecțiune. Ea este expresia incapacității organismului de a menține constantă și în limite normale, fracțiunile proteinelor sale.

În cursul disproteinemiilor s-au pus în evidență proteine anormale, numite paraproteine. Prin paraproteinemie se înțelege momentul apariției acestora. Cele două noțiuni trebuie subordonate una alteia, întrucât nu există paraproteinemie fără disproteinemie și că fiecare disproteinemie este însoțită și de apariția paraproteinelor.

Metabolismul nucleoproteinelor.

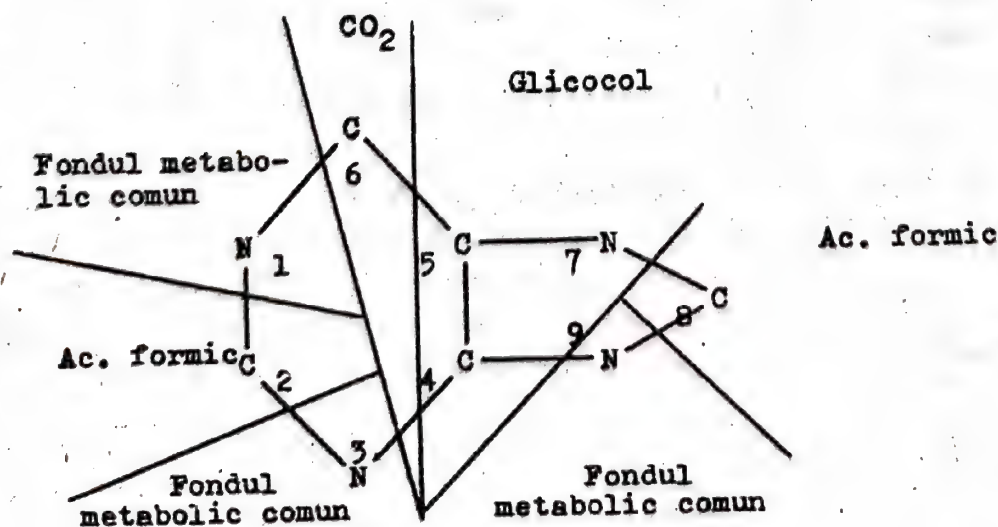
Nucleoproteinele, se găsesc fără excepție, în toate organele și țesuturile organismelor vii, sinteza lor endogenă, fiind un proces biochimic pe care organismele animalelor superioare îl poate realiza. Nucleoproteinele alimentare, degradate la nivelul tractusului digestiv, în componentele lor constitutive, nu pot fi folosite în acest proces. Studiul mecanismelor de sinteză și degradare, a bazelor purinice și pirimidinice a fost posibil în urma folosirii elementelor marcate.

Sinteza bazelor purinice.

Cercetările întreprinse cu ^{14}C și ^{15}N au demonstrat că sursa principală de azot, pentru procesul de biosinteză al bazelor purinice îl reprezintă glicocolul, acidul formic și CO_2 .

Glicocolul furnizează atomii de carbon din pozițiile 4 și 5 ai nucleului purinic, ca și atomul de azot din poziția 7. Pentru formarea atomilor de carbon din pozițiile 2 și 8 donatorul este acidul formic sau acidul acetic și în sfârșit pentru formarea atomului de carbon din poziția 6 donatorul este CO_2 .

Pentru restul atomilor de azot din poziția 1,3,9 din scheletul purinei, cât și pentru formarea grupării aminice ale adeninei organismul folosește o serie de compuși azotați din fondul metabolic comun.



Degradarea bazelor purinice.

După produsul final al metabolismului bazelor purinice, animalele se pot împărți în două categorii: animale uricotelice, la care ultimul produs este acidul uric și animale alantoinotelice, la care acidul uric este metabolizat mai departe până la alantoină.

La om, deși produsul final al catabolismului bazelor purinice este acidul uric, totuși el face parte din categoria ureotelicelor, deoarece produsul final cel mai important al metabolismului azotat este ureea.

Catabolismul bazelor purinice, se face prin intervenția unui sistem enzimatic specific: nucleotid dezaminazelor și xantinoxidazelor. Secvența de reacții este următoarea:

Dezaminarea. Acest proces se adresează celor două baze purinice și are loc printr-un mecanism hidrolitic. Ca urmare adenina se transformă în hipoxantină iar guanina în xantină.

Oxidarea. O dehidrogenază specifică transformă hipoxantina și xantina în acid uric. Această enzimă, denumită xantinoxidază sau xantindehidrogenază, sau enzima lui Schardinger, este prezentă în cantități mari în ficat, rinichi, etc. Xantinoxidaza este o flavoproteină activată de ioni de molibden.

La om și la o parte din reptile, acidul uric se elimină prin rinichi. La mamifere, acidul uric suferă un mare proces de oxidare, datorită uricazei, care duce la formarea de alantoină. Această reacție comportă deschiderea ciclului pirimidinic și conservarea nucleului imidazolic al acidului uric.

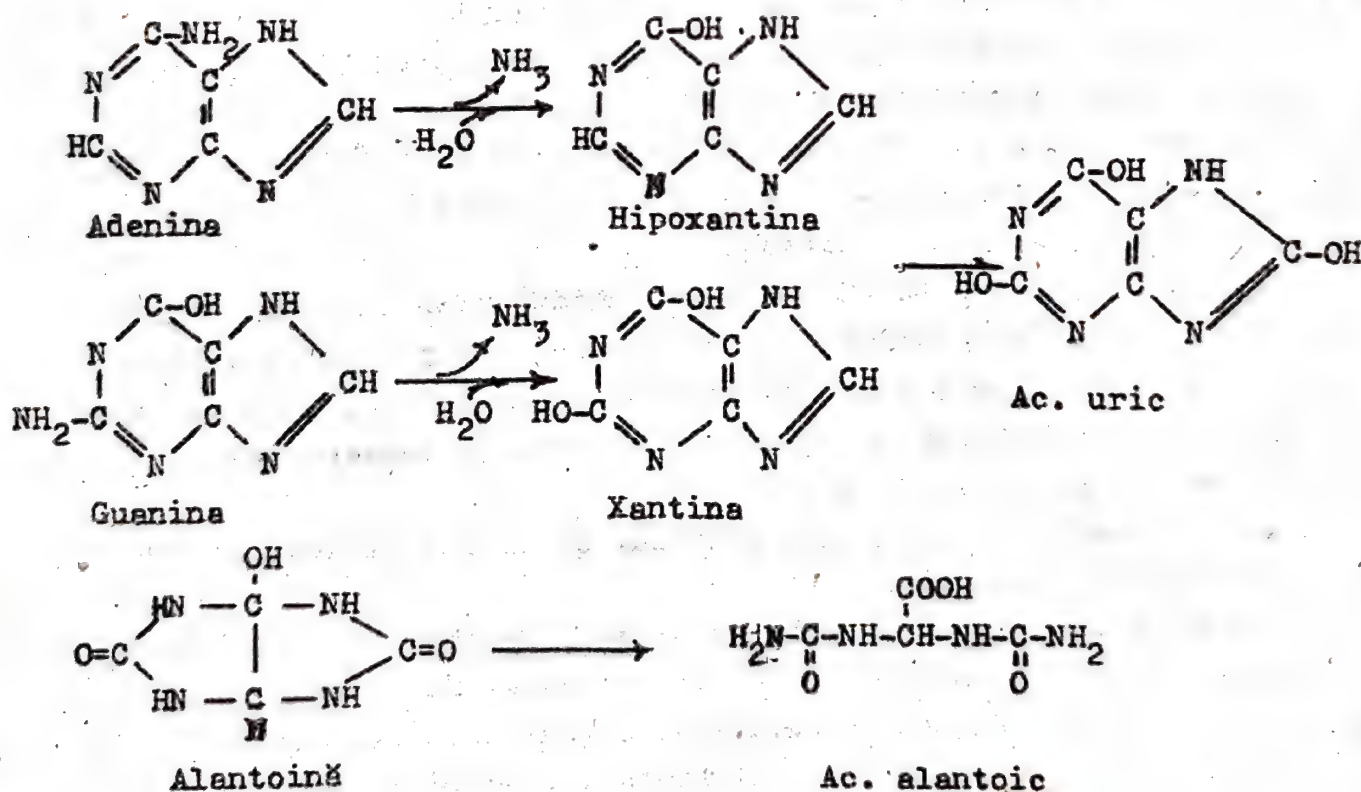
La vegetale o alantoinază deschide și ciclul imidazolic dând naștere acidului alantoic.

Concentrația acidului uric în plasmă, la om este de 50 mg %, iar excreția urinară este de zece ori mai mare. Sursa exogenă de acid uric o constituie purinele alimentare, acidul uric din urină variind paralel cu purinele din regimul alimentar. Viscerele, timusul, conțin cantități mari de acid uric în contrast cu laptele, oule, cerealele care practic sînt lipsite de acid uric. Cafeaua, ceaiul, șocolata, sînt bogate în metil purine, dar acestea nu sînt transforma-

te în acid uric în organism.

Producția endogenă de acid uric este destul de variabilă de la un subiect la altul, dar în general este constantă la același subiect. Se pare că există o relație strinsă între masa musculară a unui subiect și cantitatea de acid uric eliminată.

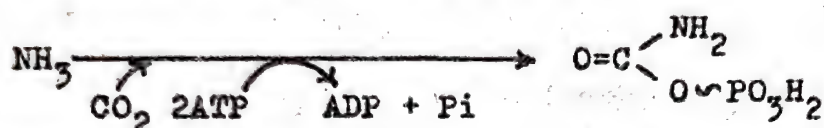
Variația uricemiei și a uricuriei sînt importante în cursul unei stări patologice cunoscută sub denumirea de gută. Aceasta este caracterizată prin edeme ale cartilagiilor (tophus) care prezintă din timp în timp o accentuare a durerilor (crize dureroase). Tophusul prezintă în zona centrală, urați monosodici. Ac uric din sînge prezintă valori crescute în guta cronică, dar poate lipsi în cursul acceselor sau în perioada dintre accese, de aceea analiza trebuie repetată.



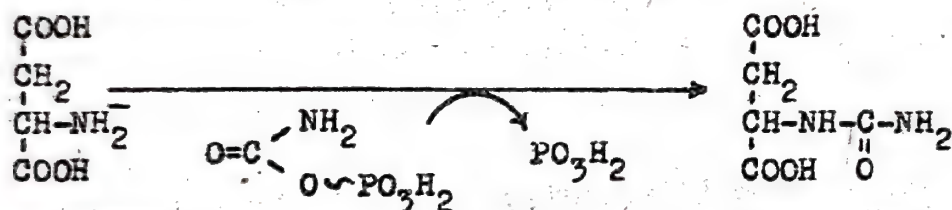
Sinteza bazelor pirimidinice.

Biosinteza bazelor pirimidinice are ca punct de plecare, NH_3 , CO_2 și acidul aspartic, deoarece trei atomi de carbon din nucleul de pirimidină provin de la acidul aspartic iar un atom de carbon de la CO_2 . Secvența de reacții este următoarea:

Formarea carbamilfosfatului.



Condensarea carbamilfosfatului cu acidul aspartic în prezența aspartat-carbamil-transferază cu formarea de acid carbamil aspartic.

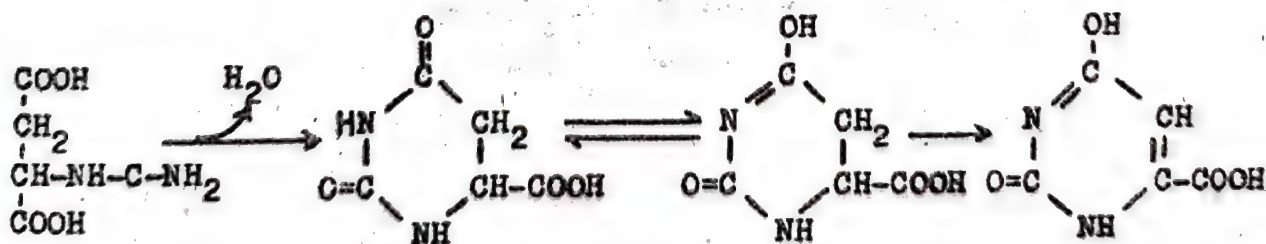


Ac. aspartic

Ac. carbamil aspartic

Ciclizarea acidului carbamil aspartic sub acțiunea dihidroorotazei cu formare de acid dihidroorotic.

Oxidarea acidului orotic are loc în prezența dihidroorotatdehidrogenaza. Acidul orotic format poate fi folosit în organism pentru sinteza citozinei și a uracilului. Se pare că forma fosforilată este mai bine utilizată.



Ac. aspartic.

Ac. dihidroorotic.

Ac. orotic.

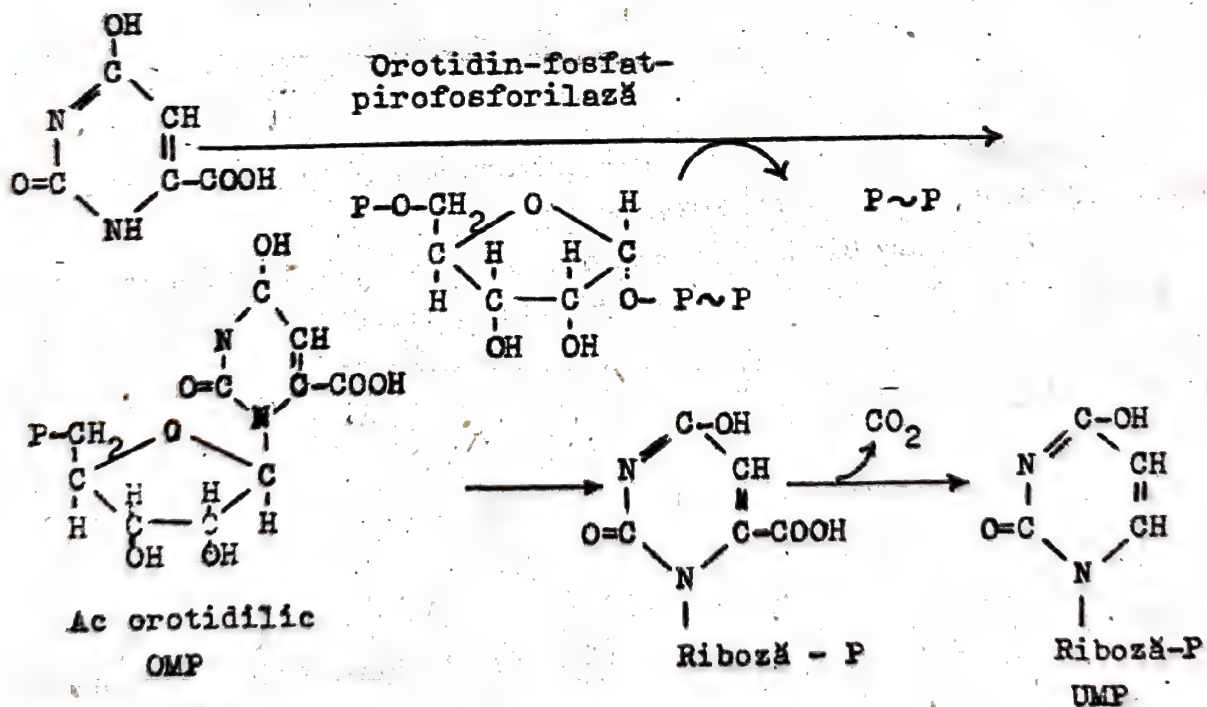
Biosinteza orotidinmonofosfatului (OMP) din acid orotic și fosforibozilpirofosfat (PRPP) se desfășoară sub acțiunea orotidin-fosfatpirofosforilază.

Ultimele etape au loc printr-un mecanism de decarboxilare cu formare de UMP și formarea de UTP în prezența de ATP.

Formarea celorlalți nucleotizi pirimidinici (citidinnucleotizii și timidinnucleotizii) se realizează prin intermediul UTP-ului.

Pentru formarea citidintrifosfatului este necesar fixarea unei grupări amino la C₆ a UTP-ului, proces realizat în prezența unei kinaze. CTP-ul reprezintă precursorul acidului citidilic.

Sinteza ac. timidilic se efectuează prin inetracțiunea dintre acidul dezoxiuridilic și formiatul activ, care introduce gruparea metil la C₅.



Catabolismul bazelor pirimidinice.

Catabolismul bazelor pirimidinice se face prin intermediul unor enzime specifice, produşii rezultaţi arătând legătura care există între aceste substanţe. Iniţial are loc eliberarea bazelor pirimidinice din pirimidinnucleotidfosfaţi după care printr-o etapă de dehidrogenare se formează dihidroderivaţii; respectivi, proces ce se continuă cu desfacerea ciclului pirimidinic. Printr-o succesiune de etape se ajunge la produşii finali care sînt: acetil-CoA şi propionil-CoA, compuşi ce pot fi metabolizaţi în continuare prin căile cunoscute.

Biosinteza proteinelor

Proteinele nu pot lua naştere din aminoacizi liberi, printr-o inversiune a procesului de proteoliză. Mecanismul sintezei proteinelor comportă mai multe etape mai importante:

- activarea aminoacizilor liberi, care se realizează cu ajutorul unei energii de activare, dată de molecula de ATP, care cu gruparea carboxilică a aminoacidului formează o anhidridă, adică anhidrida adenilică a aminoacidului, care reprezintă forma activă a aminoacidului. Această reacţie are loc sub acţiunea unei enzime speciale de pH= 5. Enzimele care catalizează activitatea fiecărui aminoacid sînt strict specifice. În acelaşi timp are loc eliminarea de P-P.

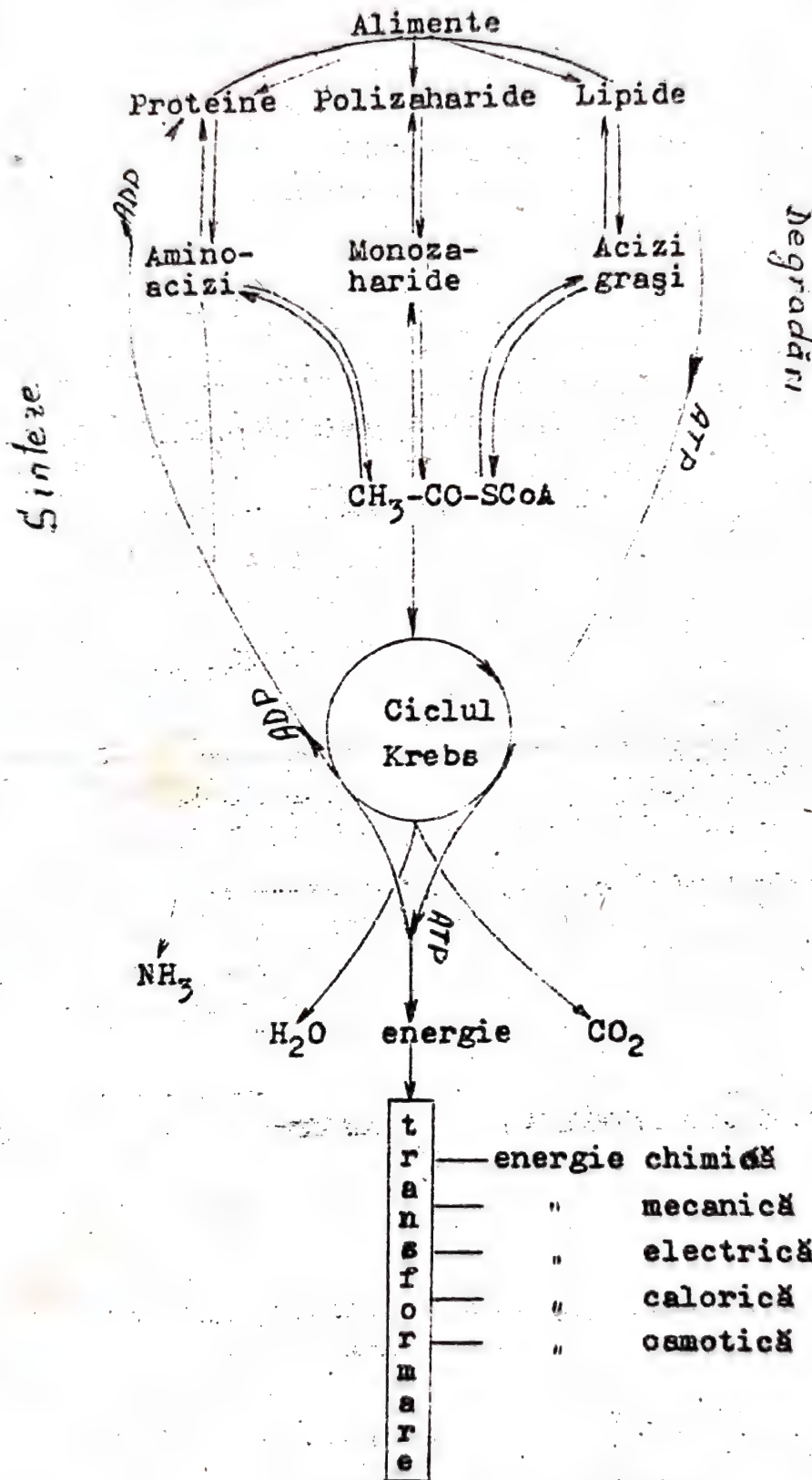
- transaminoacilarea, care constă în intervenţia unei fracţiuni solubile de ARN din citoplasmă şi care îndeplineşte funcţia de transport a aminoacidului activat. Adăugarea aminoacidului pe ARN se face la hidroxilul ribozei de la atomul de carbon 2 sau 3, apărînd astfel, un ester al ribozei.

- formarea unui component complex între aminoacizii activaţi şi ribozomi. Aceştia sînt particole mici submicroscopice şi sînt formate din circa 65 % ARN matriceal sau mesager. Procesul de transfer al aminoacidului activat şi transportat de ARN se face prin legarea specifică a aminoacilul -t ARN de complexul M ARN- ribozomi. Legarea unui al doilea aminoacil -t ARN dă posibilitatea ca grupa

rea CO a primului să reacționeze cu gruparea NH_2 a celui de al doilea și să formeze, sub influența a două enzime care utilizează energia CTP-ului, legătura peptidică.

Peptida formată rămâne legată de tARN al ultimului aminoacid și prin aceasta de complexul mARN - ribozomi. procesul continuând, proteina crește de la capătul $-\text{NH}_2$ spre cel $-\text{COOH}$ terminal. La terminarea sintezei, proteina se desface de ultimul tARN. În molecula polipeptidului aminoacilului este aranjat într-o anumită ordine bine stabilită fiecărei proteine de către ARN-ul de transfer.

Planşa nr 1



Formarea și rolul ATP

METABOLISMUL FOSFORULUI SI CALCIULUI.

Calciul, reprezintă cationul, care se află în cantitatea cea mai mare în organismul uman, reprezentând aproximativ 1,6 % din greutatea corporală, adică 1100 g calciu pentru un adult de 70 Kg. Repartiția lui în țesuturi și umori, este de 99 % în țesutul osos care constituie o rezervă fosfocalcică importantă, iar restul în țesuturile moi și în lichidul extracelular. Plasma sanguină conține 300 mg, iar lichidul interstițial 700 mg.

Concentrația calciului în plasmă, constituie calcemia și este de 90-110 mg % sau 5 mEq, hematiile având concentrație foarte scăzută de calciu, care este asociat la structura lipoproteică a membranei eritrocitare, unde joacă un rol important în fenomenele de permeabilitate.

Calciu plasmatic, se găsește sub trei forme în echilibru: calciu ionic, calciu nedifuzibil, sub formă de combinații cu proteinele plasmatică și calciu difuzibil dar neionizat, sub formă de săruri complexe.

Calciu nedifuzibil își datorește proprietatea, faptului că este legat de proteine, molecula de proteină fiind de o mărime care nu traversează membrana capilară. Concentrația lui este cea mai ridicată în plasmă, dat fiindcă și concentrația în proteine este mare.

Lichidul cefalorahidian, sărac în proteine, are și o concentrație scăzută de calciu. Calciu plasmatic nedifuzibil, reprezintă 45-50 % din calciu total.

Capacitatea de fixare a calciului de către fracțiunile proteice este diferită. Astfel, albuminele fixează de două ori mai mult calciu decât globulinele și de patru ori mai mult decât gama globulinele. Variațiile concentrației proteinelor plasmatică și mai ales a fracțiunilor proteice, atrage după sine o modificare în concentrația calciului nedifuzibil.

Legătura dintre calciu și proteină, depinde de gradul de ionizare a proteinei, fiind influențată de modificările de pH: la un pH izoelectric, capacitatea de fixare este cea mai mică, crescând până la pH-ul de 8.

Deoarece 1 g de proteină leagă 0,55-0,85 mg calciu, cantitatea de calciu nedifuzibil se poate calcula astfel:

$$\text{Ca (în mg \%)} = (0,55-0,85) \times \text{nr g proteine serice \% ml.}$$

Calciu difuzibil este în mare parte format din calciu ionic, fracțiunea neionizabilă fiind reprezentată prin complexe solubile nedisociate (citrat de calciu, fosfat de calciu, carbonat de calciu și sulfat de calciu).

Calciu difuzibil, plasmatic este în echilibru cu calciu din lichidul interstițial, care la rândul lui este în echilibru cu calciu din țesutul osos. Echilibru calciului dintre țesutul osos și spațiu extracelular, constituie homeostazia calcică. Nefiind legat de proteine, este larg răspândit în spațiu interstițial. Lichidul cefalorahidian, conține calciu în concentrație de 0,05 g % sau 2,5 mEq/l iar saliva 0,04-0,08 g % sau 2-4 mEq/l.

Absorbția intestinală a calciului. Cantitatea de calciu de care beneficiază organismul prin aport alimentar normal este de 10 mg pe Kg greutate corporală și pe zi. Rația zilnică trebuie să fie de două ori mai mare în perioada de maternitate și de trei ori mai mare în timpul lactației.

Absorbția calciului este maximă la nivelul duodenului și se realizează printr-un proces activ, datorită prezenței în mucoasa intestinală a unei proteine transportoare de calciu, care la acest nivel se găsește în cantitatea cea mai mare. La nivelul celorlalte segmente ale intestinului procesul de absorbție este pasiv, realizându-se printr-o simplă difuziune.

Pentru ca procesul de absorbție să poată avea loc este necesar disocierea sărurilor de calciu și solubilizarea lor, care se realizează în cavitatea gastrică, datorită prezenței de acid clorhidric. Procesul de absorbție este influențat de compoziția regimului alimentar, vîrstă, vitamina D, secreția biliară, factori hormonal, etc.

Compoziția regimului alimentar. Glucidele, în special lactoza și unii acizi aminați ca arginina și lizina din alimentație, favorizează absorbția calciului prin creșterea acidității sucului gastric, spre deosebire de alimentele bogate în proteine care scad absorbția

de calciu, prin modificarea pH-ului spre alcalin.

Vîrsta. În primii ani de viață absorbția calciului este de 65% scăzînd o dată cu vîrsta, ca urmare a saturării organismului în calciu.

Vitamina D. Acțiunea primară a vitaminei D, este localizată la nivelul mucoasei intestinale. Sub acțiunea formei active a vitaminei D₃ în special 1,25-dihidroxicolicalciferolul, rezorbția este maximă. Vitamina D din alimente, ca și cea administrată oral sau în injecții, influențează procesul de absorbție. Vitamina D influențează transportul activ al calciului prin mucoasa intestinală către lumenul intestinal.

Secreția biliară, influențează în mod indirect, în sensul că este indispensabilă absorbției vitaminei D, fiind liposolubilă. Efectul direct este datorat, fracțiunii conjugate a taurinei, care crește solubilitatea fosfatului de calciu. Ambele acțiuni sînt legate de proprietatea tensioactivă a sărurilor de calciu.

Factorul hormonal care influențează absorbția de calciu este reprezentat prin parathormon.

Excreția calciului din organism se face prin laptele matern, materii fecale și urină. Calciu din materii fecale rezultă din calciul alimentar neabsorbit și din calciu endogen, secretat de mucoasa gastrică și care nu a fost reabsorbit de mucoasa intestinală. Calciu din urină, se găsește într-o concentrație de 150 mg în urina din 24 ore. El corespunde celor trei forme: nedializabil, calciu ionic și neionic. Excreția de calciu prin urină este influențată de vitamina D, care mărește filtrarea glomerulară, probabil datorită creșterii calcemiei prin stimularea absorbției intestinale, a parathormonului care accentuează reabsorbția tubulară de calciu și a hormonului tiroidian prin stimularea excreției de calciu.

Bilanțul calcic, reprezintă diferența dintre cantitatea de calciu ingerată și cea excretată prin urină și materii fecale. Acest bilanț calcic este pozitiv în perioada de creștere sau de sarcină. Un bilanț calcic negativ întâlnim în rahitism, osteomalacie, hiperparatiroidism, hipertiroidism și în timpul lactației.

Rolul dinamic al calciului. Ionii de calciu dețin multiple roluri. Astfel, ionii de calciu influențează gradul de excitabilitate a nervilor. O scădere a concentrației ionilor de calciu, provoacă o hiperexcitabilitate a nervului motor, iar un exces o diminuează. Contractia și relaxarea musculară sînt influențate de prezența ionilor de calciu, care mărește amplitudinea contracției direct proporțional cu concentrația ionilor. Ionii de calciu intervin în coagularea sîngelui, ca efectori în activitatea enzimatică și în permeabilitatea membranei, crescînd permeabilitatea, precum și în metabolismul mitochondrial.

Fosforul, se găsește în organism într-o proporție de 1 % din greutatea corporală, adică 650 g fosfor pentru un adult de 70 Kg. Tesutul osos cuprinde 500 g fosfor iar țesuturile moi 150 g. Fosforul din plasmă se găsește într-o concentrație de 30-38 mg % sau 2 mEq/l la adult, iar la copil, fosforemia este mult mai crescută, ajungînd să fie de 50-70 mg % și scăzînd pe măsura înaintării în vîrstă. În plasmă, fosforul se găsește sub formă de fosfați monobazici și bibazici, care se găsesc complet ionizați, fosfor legat de lipide și sub formă de esteri glucidici. În celule, fosforul este înglobat în diverse molecule: ATP, creatin-fosfat, acizi nucleici, esteri glucidici, concentrația lor fiind de cinci ori mai mare ca în ser. În țesutul osos se găsește în cantitatea cea mai mare, combinat cu calciu sub formă de hidroxiapatită și fosfat tricalcic.

Absorbția intestinală a fosforului. Aportul alimentar în fosfor este destul de mare, datorită faptului că el se găsește în majoritatea alimentelor, mai ales în cele de origine animală. Există o strînsă relație între raportul dintre calciu și fosfor pentru a fi absorbit de mucoasa intestinală, raport care este optim la valoarea de 0,7 pentru adult.

Fosforul este absorbit sub formă de săruri solubile ionizabile. Alcalinitatea, excesul de calciu sau de alte metale, împiedică absorbția de fosfor prin efectul insolubilizării. În astfel de situații este eliminat prin materii fecale. Fosforul din alimente, sub formă de combinații organice și sub acțiunea enzimelor specifice in-

testinale, hidrolizează nucleotidele, lecitinele și esterii fosforici ai glucidelor punând în libertate acidul fosforic. Absorbția fosforului are loc în prima porțiune a duodenului.

Factorii care influențează absorbția fosforului sunt legați de raportul Ca/P din alimente și de vîrstă. Eliminarea se face prin materii fecale și urină. Materiile fecale cuprind $\frac{2}{3}$ din fosforul ingerat și neabsorbit și fosforul excretat la nivelul duodenului.

Excreția de fosfor prin urină se face sub formă de săruri amoniacale, calcice și magneziene, o parte sub formă de săruri organice iar o parte sub formă de fosfați acizi.

Vitamina D în doze terapeutice crește reabsorbția tubulară a fosforului iar în doze mari accelerează eliminarea de fosfor atât prin efect direct cît și indirect. Parathormonul inhibă reabsorbția tubulară de fosfat și creșterea secreției de fosfat la nivelul tubului contort distal. Hormonul tiroidian influențează eliminările de fosfat care evoluează paralel cu eliminările de calciu.

Procesul de mineralizare, se adresează matricei organice a osului și dintelui, fiind un proces complex, care se desfășoară sub influența unui număr mare de factori. Deși sînt numeroase teoriile care caută să explice procesul mineralizării, totuși în acest proces primul stadiu îl reprezintă formarea matricei organice din fibre de collagen și a unei substanțe de legătură, o mucoproteină care conține acid condroitinsulfuric, urmată de depozitarea substanței minerale pe matricea organică.

În privința procesului de mineralizare au fost emise numeroase teorii, toate dovedite experimental și care stau la baza depunerii sărurilor de calciu pe matricea organică.

O primă teorie, consideră că în structura matricei organice ar intra o componentă proteică cu afinitate crescută pentru legarea inițială a ionului de calciu, urmată de combinarea lui cu ionul de fosfat, pentru formarea fosfatului tricalcic.

Teoria secretorie, consideră că procesul mineralizării este datorit unei secreții active a celulelor specializate, prezente la nivelul țesutului osos și a dintelui, respectiv a osteoblaștilor și

odontoblaștilor, care asigură depunerea de săruri de calciu și fosfor aduse de sînge.

O teorie fizico-chimică, încearcă să explice depunerea de săruri de calciu datorită scăderii concentrației proteinelor sau a tensiunii bioxidului de carbon. S-a constatat că depunerea de calciu și fosfor se datorește produsului dintre concentrația ionilor de calciu și fosfor din mediu și nu de cantitatea totală de fosfor și calciu existente. La o anumită valoare a acestui produs al ionilor, soluția este saturată, primind denumirea de produs de solubilitate. Prezența proteinelor, care leagă ionii de calciu și a bioxidului de carbon în mediile lichide, măresc capacitatea de solvire a sărurilor de calciu. La aceasta se mai adaugă și faptul că, plasma este supra-saturată în săruri de calciu, datorită vitezei extrem de mici în care se stabilește echilibrul final dintre faza solidă și lichidă.

Sîngele aduce sărurile într-o concentrație mare - datorită concentrației mari în proteine și bioxid de carbon - la nivelul matricei organice a osului și dintelui, sărac în proteine și cu o tensiune scăzută în bioxid de carbon și ca urmare precipită, asigurînd procesul de mineralizare.

Teoria fosfatazei alcaline, urmărește să explice procesul mineralizării pe baza unei activități enzimatice. Fosfataza alcalină, prezentă într-o concentrație crescută în toate țesuturile care suferă procesul mineralizării, sînt secretate de osteoblaște și odontoblaști și acționează asupra esterilor fosforici din mediu vecin matricei organice, eliberează ionii de fosfat, crescînd concentrația locală a acestora. Ca urmare produsul concentrației ionilor de calciu și fosfor, depășește produsul de solubilitate al fosfatului de calciu care se depune pe matricea organică.

Sursele principale de esterii fosforici se reprezintă glicoliza, destul de activă la acest nivel, prin intermediarii săi mai ales fosfo-enol-piruvatul la care se adaugă aportul de calciu și fosfor adus de sînge.

Concepția actuală a mineralizării are la bază teoria nucleației, potrivit căreia ionii de calciu și fosfor, într-o concentrație

ridicată se depun pe matricea organică de o anumită structură, formând nucleii de cristalizare.

Fibrele de collagen, în structura cărora se găsesc resturi de acizi aminați ca serina, treonina, hidroxiprolina, care prin funcțiile $-OH$ și $-NH_2$ pe care îi conțin, fixează radicalii fosfat ai moleculei de ATP, printr-un proces de transfosforilare.

Radicalul pirofosfat se combină cu ioni de calciu, formând primul nucleu al procesului de cristalizare, în jurul căruia ioni de calciu și fosfor se depun formând cristalii de fosfat tricalcic până la mineralizarea totală.

În procesul mineralizării sînt implicați numeroși factori care joacă roluri importante.

Factorul alimentar, printr-un aport echilibrat în calciu și fosfor, lipide, vitamine (D și C), sărac în acid fitic și acid oxalic, contribuie în primul rînd la menținerea în limite fiziologice a procesului de mineralizare.

Integritatea anatomo-funcțională a stomacului și intestinului este necesară, deoarece procesul absorbției calciului și fosforului are loc în prezența acidului clorhidric și în prima porțiune a duodenului.

Factorul climatic intervine prin acțiunea razelor ultraviolete asupra țesuturilor, asigurînd transformarea 7-dehidrocolesterolului în vitamină D₃, implicat în procesul de absorbție și mineralizare a matricei organice de către ioni de calciu și fosfor.

Factorii endocrini. Insulina favorizează formarea esterilor fosforici ai glucozei. Parathormonul intervine în procesul de absorbție a calciului. Tiroxina stimulează geneza matricei organice proteice, necesară depunerii de calciu și fosfor. Androgenii, accelerează formarea cartilagiilor și împiedică activitatea hormonilor estrogeni de a provoca supraîncărcarea osului cu carbonați de calciu.

Rolul collagenului. Collagenul este un constituent al matricei organice a osului și a dentinei, avînd proprietatea de a fixa ioni de calciu și fosfor din soluție. Aceasta s-ar datora grupărilor active ale collagenului, reprezentate de funcțiile hidroxilice și amini-

ce ale unor acizi aminați.

Rolul mucopolizaharidelor. Dintre mucopolizaharide, condroitinsulfatii au o afinitate crescută pentru ionii de calciu. Acidul condroitinsulfuric din moleculă, are proprietatea de a fixa calciul datorită resturilor de acid sulfuric din moleculă.

Factorul enzimatic. Dintre enzime, fosfataza este indispensabilă în eliberarea ionului fosfat din esterii fosforici, indiferent de originea lor. Activitatea acestei enzime este crescută în zonele de mineralizare activă. Este prezentă în osteoblaști și odontoblaști la osul și dintele în dezvoltare, cu o activitate redusă la osul și dintele format și absentă în cartilajul în curs de formare.

Rolul acidului citric. Citratul formează un complex solubil și neionizabil cu calciu, prin aceea că scoate ionul de calciu din soluție transformându-l din calciu insolubil în calciu solubil. Modificările locale ale concentrației citratului în țesutul supus mineralizării, afectează și depozitarea ionilor de calciu.

Metabolismul fluorului.

Fluorul, reprezintă un element cu mare răspândire în natură și care alături de calciu și fosfor intră în structura smalțului dentar jucând un rol în prevenirea cariilor dentare.

Răspândire în natură. Solul și apa reprezintă, depozitul principal de fluor. Dintre compușii minerali, majoritatea sînt solubili (fluorura de sodiu, silicofluorura de sodiu, acidul fluorhidric) alții mai puțin solubili (fluorura de calciu) iar unii compuși conțin fluor mascat, care nu sînt utilizați (fluoroboratul de potasiu, fluorofosfatul de potasiu). Plantele iau cu multă ușurință fluorul din sol, iar animalele își iau acest element din plante și apa de băut.

Absorbție, metabolism și excreție. Necesarul organismului în fluor este asigurat prin alimente și apa de băut. Sărurile solubile de fluor, sînt absorbite imediat din tractusul gastrointestinal. Dacă alimentația aduce concomitent săruri solubile de calciu, fosfor sau magneziu, absorbția fluorului este mult diminuată.

Fluorul absorbit, este transportat de către sînge, de unde el

se repartizează destul de repede în majoritatea ţesuturilor şi în special în rinichi şi ţesutul osos. Modificarea regimului alimentar în sensul creşterii conţinutului în fluor, nu modifică concentraţia acestuia în ţesuturile moi, datorită faptului că acestea nu au tendinţă la acumularea fluorului, în schimb concentraţia lui în oase şi dinţi creşte foarte mult. La nivelul dinţilor, concentraţia este mai mare în email decât în dentină şi creşte cu vârsta, fiind de 2-3 ori mai mare între 10-60 ani.

Rinichiul, reprezintă calea de elecţie pentru eliminarea fluorului din organism, iar printr-un simplu proces de difuziune ajunge şi în salivă, realizând o concentraţie asemănătoare cu a celui din plasmă. Prin transpiraţie şi materii fecale se elimină în cantităţi mici. De asemeni el traversează cu uşurinţă placentă, putând fi transmis astfel de la mamă la făt. În absenţa oricărei surse suplimentare de fluor, eliminarea prin urină atinge o concentraţie egală cu cea din apa de băut.

Rolul biologic. Ionul de fluor micşorează respiraţia tisulară precum şi glicoliza anaerobă a organelor izolate, descreşte consumul de oxigen şi producerea de bioxid de carbon, la animalele intacte. Inhibă activitatea unor enzime şi scade concentraţia de acid lactic din muşchi.

Fluorurile, au rol anticoagulant, aceasta datorită faptului că precipită calciu, cu rol în procesul coagulării. În doze crescute ca urmare a concentraţiei crescute de fluor în apa de băut sau în unele alimente se constată o creştere a fluorului în ţesutul osos în timp ce raportul calciu/fosfor rămâne nemodificat.

Ca urmare a acţiunii inhibitorii asupra activităţii enzimatice se constată o scădere a activităţii fosfatazei alcaline. Activitatea oxidazelor acizilor graşi este normală la nivelul ficatului, dar foarte scăzută în rinichi. Lipaza intestinală prezintă o scădere în activitate, lipidele fecale fiind crescute. Acizii graşi se absorb normal.

Concentraţia crescută de fluor din organism, întârzie dezvoltarea organismului şi produce modificări histologice în hipofiză şi

tiroidă ca și modificări de structură ale oaselor și dinților. Modificările scheletice constau în creșterea opacității și grosimii oaselor. În condiții locale, unde apa de băut conține cantități mari de fluor, apar modificări structurale ale dinților, afecțiune cunoscută sub denumirea de smalț pătat.

Afecțiunea se traduce prin apariția unor suprafețe opace, albe imprăștiat neregulat pe suprafața dinților. Această afecțiune apare ca urmare a consumului crescut de fluor în perioada de calcificare a dinților. Există o relație strânsă cantitativă între smalțul pătat și concentrația în fluor.

Lipsa fluorului din apa de băut sau din alimentație, duce la apariția cariei dentare, de aceea fluorurarea apei reprezintă o măsură sigură și practică de sănătate publică.

Mecanismul prin care fluorul împiedică apariția cariei dentare se datorește absorbției acestui element pe suprafața de hidroxiapatită a emailului cu formarea unei pături subțiri protectoare de fluoroapatită acidorezistentă.

TESUTUL CONJUNCTIV.

Tesutul conjunctiv, face parte din țesuturile de susținere ale organismului, caracterizat printr-o rezistență specifică la acțiunea agenților de degradare enzimatică și chimică. El este format dintr-o substanță fundamentală în care se găsesc celule și fibre elastice. Substanța fundamentală, este formată din mai mulți constituenți: apă, proteine, mucopolizaharide, săruri anorganice și diverși metaboliți.

În funcție de natura țesutului și de starea acestuia, toți acești constituenți se găsesc într-un anumit raport, imprimând țesutului respectiv o anumită specificitate. De asemenea ele formează complexe labile care se găsesc într-o continuă stare de polimerizare și depolimerizare.

Substanța fundamentală, face parte din spațiul extracelular al organismului. Ca urmare, modificările apei și electroliților substan-

tei fundamentale vor avea loc în raport cu modificările acestora, din sectorul vascular și celular. El va conține în proporții variabile și metabolismii țesuturilor cu care este în contact.

Apa se găsește sub trei forme. Apa liberă, situată în spațiile dintre fibre și substanța fundamentală, apa din gelul polimerizat al substanței fundamentale, care devine liberă numai după depolimerizarea gelului și apa moleculară, care este legată de constituenții substanței fundamentale prin legături chimice.

Constituenții anorganici ai substanței fundamentale din țesutul conjunctiv sînt aceiași cu ai plasmei sanguine, cel mai important fiind clorura de sodiu, deoarece participă la mișcarea apei din spațiul extracelular.

Mucopolizaharidele sînt reprezentate prin acidul hialuronic, acidul condroitinsulfuric, acidul keratosulfuric și condroitina. Acidul hialuronic, este format dintr-o catenă în care alternează molecule de acid D- glicuronic cu N-acetil-D-glucosamină. Legătura beta glucuronozidică este în poziția 1-3, iar cea beta glucosaminică în poziția 1-4.

Hialuronidaza, depolimerizează acidul hialuronic, hidrolizînd legăturile glucosaminice, scade vîscozitatea substanței fundamentale imprimînd acestuia tendința de a se transforma din gel în sol. Agentul patogen, poate difuza cu ușurință printr-un mediu fluidificat. Acțiunea hialuronidazei nu are loc decît numai pînă la un anumit grad de depolimerizare - formarea de holozide - după care acționează alte enzime.

Acidul condroitinsulfuric este reprezentat de cele trei tipuri: A, B și C. Tipurile A și C sînt formate din catene în care alternează molecule de N-acetil-D-galactozamina și acidul D-glicuronic, cu legătura beta glucuronozidică în poziția 1-3 și legătura beta galactozaminică în poziția 1-4. Acești doi acizi sînt izomeri, izomeria datorîndu-se poziției radicalului sulfat în molecula acetil galactozaminei; în poziția 4 în acidul de tip A și în poziția 6 în acidul de tip C. În tipul B, locul acidului glicuronic este luat de acidul iduronic, care este epimerul acidului glicuronic. Acidul condroitin-



sulfuric B, rezistă la acțiunea hialuronidazei tisulare și bacteriene. În general, condroitinsulfatii nu leagă apa și se găsesc în țesuturile care în mod normal au un conținut sărac în apă.

Acidul keratosulfuric, face parte din grupa polisulfatilor, fiind format din N-acetil-glucosamină, galactoză sau acid galacturonic și acid sulfuric. Condroitina, este un mucopolizaharid nesulfurat, format din condrozină (acid glicuronic și acetyl-galactozamină, cu legătura beta glucuronozidică în poziția 1-3.)

Mucopolizaharidele prezintă proprietatea de a se polimeriza sau depolimeriza. Prin polimerizare, crește vâscozitatea substanței fundamentale, iar prin depolimerizare se imprimă tendința trecerii substanței fundamentale de la starea de gel la starea de sol, caracteristic proceselor inflamatorii acute sau cronice, locale sau generale.

Modificările substanței fundamentale sînt legate de multipli factori: vîrstă, hormoni, vitamine, etc.

Substanța fundamentală suferă cu vîrsta un proces continuu de polimerizare, asistînd la o proliferare accentuată în unele țesuturi și organe a țesutului conjunctiv, care poate duce la scleroză.

De asemeni un rol în modificările țesutului conjunctiv îl au hormonii. Astfel, hormonul somatotrop, influențează pozitiv formarea țesutului conjunctiv. Hormonul tireotrop, are un efect direct asupra țesutului conjunctiv, producînd o acumulare de acid hialuronic, care are o mare putere de a lega apa. În același timp produce și o activare a fenomenului de difuziune, datorită scăderii vîscozității substanței fundamentale.

Hormonii sexuali au un rol inhibitor asupra țesutului conjunctiv. Hormonii estrogeni, produc o acumulare de mucopolizaharide în special de acid hialuronic. Difuziunea se face destul de greu. Testosteronul, stimulează producerea de acid hialuronic în țesutul conjunctiv. Substanța fundamentală capătă o vîscozitate scăzută, iar țesutul conjunctiv devine lax.

Hormonii corticosteroizi, influențează diferit dezvoltarea țesutului conjunctiv. Cortizonul, duce la o scădere cantitativă a

acidului hialuronic, astfel că hialuronidaza, nu mai are substrat asupra căruia să acționeze. Dezoxicorticosteronul este un antagonist al cortisonului și are o acțiune asemănătoare cu a hormonului somatotrop.

Vitamina C și E influențează dezvoltarea țesutului conjunctiv. Vitamina C, participă la procesul de sinteză al substanței fundamentale, iar vitamina E are rolul de a proteja enzimele polimerizate, față de factorii antagoniști.

Colagenozele sînt afecțiuni caracterizate prin leziuni degenerative ale substanței fundamentale și proliferative celulare și fibrilare ale țesutului conjunctiv. Ele sînt însoțite de modificări caracteristice ale proteinelor (hiperalbuminemie, hiper gama globulinemie) și prezintă susceptibilitate față de cortizon.

BIOCHIMIA SECRETIEI SALIVARE.

Saliva reprezintă produsul de secreție a celor trei perechi de glande (submaxilare, sublinguale, și parotide) precum și a glandelor bucale diseminate în toată mucoasa bucală. Secreția acestor glande este diferită, dar prin intermediul canalelor excretorii ajunge în cavitatea bucală, formînd saliva mixtă sau propriu zisă.

Saliva mixtă, secretată în 24 ore, este cuprinsă într-un volum de 800-1500 ml, cu un debit mediu de 0,35-0,38 ml/minut, din care 400 ml sînt proveniți din glandele bucale. Din saliva totală de repaos, 68 % este secretată de glandele submaxilare, 26 % de glandele parotide și 5 % de glandele sublinguale.

Proprietăți fizico-chimice, depind de factori multipli: vîrstă, alimentație, stimuli, starea generală a organismului, etc. Saliva secretată de glanda parotidă este fluidă, limpede, nefilantă, cea submaxilară, destul de fluidă, limpede, puțin filantă, ușor spumoasă iar cea sublinguală, fluidă, limpede și mucoasă. Saliva mixtă este limpede, transparentă și translucidă, puțin filantă și viscoasă. Greutatea specifică este de 1,002 - 1,012 iar punctul crioscopic este de 0,07 - 0,34, saliva de repaos fiind hipotonică în raport cu serul sanguin.

Reacția salivei este în general slab acidă, pH-ul salivar crescând în timpul conservării ca urmare a pierderii de CO_2 . pH-ul este mai crescut la copil (6,40-8,24) și mai scăzut la adult (5,8-7,1). Nu există o diferență de pH în funcție de sex, singura modificare fiind legată de perioada de sarcină când pH-ul crește.

Puterea tampon a salivei este aproape identică cu a singelui, ceea ce imprimă salivei o putere bactericidă însemnată.

Un litru de salivă mixtă, nestimulată conține 994 g apă, 6 g reziduu sec, din care 20 % substanțe solide în suspensie și 80 % substanțe solide dizolvate (1/3 sub formă anorganică și 2/3 sub formă organică).

Constituenții anorganici ai salivei, sînt reprezentați în primul rînd de bicarbonați, cloruri, fosfați, potasiu, sodiu, calciu și magneziu. Tabelul următor redă concentrația acestora:

Constituenții
anorganici ai salivei.

Constituenții	Saliva			
	Totală	Parotidiană	Submaxilară	Sublinguală
	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l
Bicarbonat	2-13	-	-	-
Potasiu	20,7	25,1	18	18-40
Sodiu	14,4	6,9	5,1	11-120
Cloruri	17	17,6	14,6	25-73
Calciu	3,1	1,5	3-6	2,3-5,5
	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l
Fosfor total	204	-	-	-
Fosfor organic	55	-	-	-
Fosfor anorganic	149	201	148	-
Sulf	30-200	-	-	-
Bromuri	0,2-7,1	-	-	-
Floruri	0,08-0,25	-	-	-
Ioduri	0,102	-	-	-
Tiocianați	113	-	-	-



Spre deosebire de plasma sanguină, la care cationul dominant este ionul de sodiu, saliva are drept cation dominant ionul de potasiu. Din totalul calciului, salivar 60 % se află sub formă ionică, iar fosforul organic este reprezentat prin hexozofosfați, fosfolipide și nucleoproteine. Dintre oligoelemente, saliva conține: zinc, cobalt, molibden, fier, cupru și magneziu, majoritatea jucând rolul de efectori ai activității unor enzime din salivă.

Constituenții organici ai salivei, au o origine fie alimentară fie datorită degradării descuamațiilor epiteliale din cavitatea bucală sau a florei microbiene. Astfel, azotul total provine în proporție de 70 % din azotul neproteic. Ureea salivară, are o valoare care în proporție de 75 -90 % corespunde concentrației ureei sanguine, fiind indicat ca, mai ales în insuficiența renală acută, când concentrația ureei trebuie cunoscută dinamic, dozarea să se facă în salivă.

Proteinele salivare, reprezintă principalul constituant al salivei și provin în parte din bacterii, celule epiteliale și leucocite. Ele sunt formate din albumine, haptoglobine, transferine, orozomucoid și din proteinele numeroaselor enzime ce sunt prezente în cavitatea bucală.

Mucina salivară, este aceea care conferă gradul de vâscozitate în structura mucinelor intră, mucoproteine bogate în acid sialic și mucoproteine bogate în fucoză. În funcție de cantitatea de acid sialic din mucină, depinde și vâscozitatea salivei. Rolul mucinelor este multiplu: reprezintă o sursă de glucide pentru flora microbiană, un mediu de dezvoltare pentru unii germeni și împiedică distrugerea unor bacterii de acțiunea inhibitorie și de fagocitoză a salivei, prin formarea unei capsule temporare în jurul bacteriilor.

Concentrația în acizi aminați este foarte slabă și în limite foarte largi, provenind din degradarea proteinelor salivare și în parte din bacterii, cuprinzând practic toți acizii aminați.

Vitaminele sunt reprezentate slab, cu excepția vitaminei C care se găsește într-o concentrație de 2,18 mg % și a acidului folic, iar dintre hormoni, numai hormonii estrogeni și adenohipofizari sunt prezenți.

Enzimele salivare, deși se găsesc în cantitate mică față de alte umori, sînt în număr de peste 30 și provin atît din secreția salivară cît și din descuamațiile epiteliale și flora microbiană. Prezența unor enzime nu trebuie cercetată în saliva obținută prin cateterism, datorită faptului că aceasta este lipsită de descuamații epiteliale, leucocite și bacterii. Dintre enzimele mai reprezentative sînt: amilaza, lizozimul, aldolaza, unele transaminaze, fosfataza alcalină și acidă și diferite tipuri de colinesteraze.

Amilaza salivară, este o alfa amilază, fiind secretată în cea mai mare măsură de glanda parotidă. Ea prezintă proprietatea de a desface legătura 1-4 glicozidică a amidonului pînă la stadiul de maltoză, cu formarea de compuși intermediari de tipul dextrinelor. Activitatea ei este optimă la un pH slab alcalin (6,8), continuînduse și în stomac pînă cînd aciditatea sucului gastric scade pH-ul bolului alimentar sub limita de pH care conferă enzimei activitatea.

Dintre efectori, ionii de calciu și clor, sînt activatori, ionul de clor fiind activatorul specific. Indepărtarea clorurilor din salivă prin dializă, scade activitatea enzimatică, iar adăugarea de cloruri îi restabilește activitatea. Bromul și iodul, de asemenea au o acțiune de stimulare a activității, dar mult mai redusă. Ionii metalelor grele, inhibă activitatea enzimatică, iar alți activatori ai amilazei sînt reprezentați de asparagină, 3'5'-AMP-ul ciclic și guanozinmonofosfatul, prezenți în salivă.

Maltaza, secretată de flora microbiană saprofită din cavitatea bucală, scindează maltoza în două molecule de glucoză.

Lizozimul, este secretat de glandele salivare, leucocite și de unii germeni, fiind o proteoenzimă cu rol antimicrobian. În unele stări patologice ale cavității orale, nivelul lizozimului este scăzut, fără însă să existe o concluzie netă privind corelația dintre nivelul lizozimului și aceste afecțiuni.

Enzimele proteolitice - proteinaza, peptidaza, ureaza- sînt produse de flora microbiană și leucocite. Ele pătrund prin epiteliile bucale pînă în zonele inflamatorii unde împreună cu bacteriile, participă la depolimerizarea fibrelor de collagen.

Enzimele oxidoreducătoare sînt reprezentate de catalază, peroxidază, feniloxidază și succindehidrogenază., catalaza fiind de origine bacteriană iar peroxidaza de origine glandulară și leucocitară.

Enzimele prezente în salivă, li se mai pot adăuga și anhidraza carbonică, pirofosfataza, aldolaza și transaminaza. Aceasta din urmă are o activitate cu atît mai mare cu cît în salivă sînt prezente mai multe epitelii, leucocite și bacterii.

Funcțiile salivei. Saliva îndeplinește pentru activitatea bucală și pentru întregul organism multiple funcțiuni.

Funcția digestivă, este datorită prezenței celor două enzime implicate în hidroliza amidonului (ptialina și maltaza). Amidonul trebuie să fie fiert sau copt, pentru ca celuloza asupra căreia amilaza nu are nici o acțiune, să fie distrusă. Fierberea mai produce și o hidratare a moleculei de amidon, făcînd-o mai ușor hidrolizabilă,

Rol mecanic, conferit de prezența mucinei. Prin caracterul său mucoid viscos, alimentele sînt transformate într-o masă viscoasă favorizînd deglutiția.

Rol în solubilizarea substanțelor solide, care stimulînd mugu-
rii gustativi conferă gustul alimentelor.

Acțiunea de curățire, urmărește îndepărtarea din cavitatea bucală, a urmelor de alimente, particule străine, descuamații epiteliale, care pot deveni medii de cultură pentru dezvoltarea germenilor.

Rol în menținerea umidității mucoaselor din cavitatea bucală, a buzelor, la menținerea pliabilității, ajutînd astfel vorbirea articulată.

Rol de excreție, a unor metale grele (mercur, plumb) precum și a unor medicamente,

Rol antiseptic, prin prezența în salivă a lizozimului, a mucinei și a sulfocianurii de potasiu.

Rol în reglarea apei în organism. Eliminările masive de apă, produc o deshidratare a mucoaselor și deci oprirea secreției salivare. Uscarea mucoasei orale și stimularea concomitentă a nervilor

aferenți ai gurii și faringelui, produc senzația de sete, constituind astfel un mecanism de apărare față de pierderile de lichide din organism.

Rol de tampon, în scopul menținerii pH-ului salivar. Bicarbonații și fosfații prezenți în salivă joacă rol de tampon asupra ionilor de hidrogen rezultați din procesele de fermentație a ozelor.

BIOCHIMIA DINTILORCompoziția chimică a dinților

În tabelul de mai jos sînt menționate principalele categorii de compuși chimici care intră în constituția fiecăreia din regiunile tari ale dintelui: smalțul, dentina și cementul.

Compoziția procentuală a smalțului, dentinei și cementului

Componentul	smalț	dentină	cement
Apă	2,3	13,2	32
Substanțe organice	1,7	17,8	22
Substanțe anorganice	96,0	69,0	46

Elemente:	<u>Valori procentuale raportate la 100 g cenușă</u>		
Ca	36,1	35,1	35,5
Mg	0,5	1,2	0,9
Na	0,2	0,2	1,1
K	0,3	0,1	0,1
P	17,3	17,1	17,1
C (CO ₂)	4,0	3,0	4,4
Cl	0,3	0,0	0,1
F	0,02	0,02	0,02

Oligoelemente: Ag, Pt, Ba, Cr, Ti, Ni, Zn, V, Si, B, Li, Al, Sb, Cd, Au, Co, Pd, Rb, Sr.

Se observă din tabel, diferențele semnificative dintre proporțiile componentelor de natură minerală și organică a celor trei regiuni tari dentare. Totodată, se observă și conținutul lor foarte asemănător în calciu, fosfor și fluor; ceea ce pledează pentru existența în toate aceste regiuni a aceluiași compus mineral rezultat din cele trei elemente (același conținut de Ca, P, F se menține și în dinții cariati).

Smalțul sau emailul: structură minerală. Smalțul constituie 20 - 25 % din dinte și este localizat numai în regiunea coroanei dentare. El este cel mai dur țesut din organism. Această duritate îi este conferită de structura minerală.

În structura smalțului ca și în structura celorlalte țesuturi tari, Ca se află sub formă de ioni Ca^{2+} și fosforul ca ioni PO_4^{3-} , intrând în compoziția cristatelor de apatită și anume dintr-o hidroxiapatită $\text{Ca}[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2]$.

De curând s-a stabilit că în cristalele care cuprind fosfat de calciu există un amestec de hidroxiapatită și fosfat octacalcic $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. În stare cristalină ambele structuri sînt foarte asemănătoare, alternînd hidroxiapatita și fosfatul octacalcic.

Bioxidul de carbon-. După Ca^{2+} și P (anion fosfat), componentul mineral cel mai bogat al smalțului este CO_2 sub formă de anion carbonat și bicarbonat. Repartizarea CO_2 în smalț nu este egală; concentrația sa crește de la suprafață către interfață, dentină-smalț.

Conținutul în CO_2 al suprafeței smalțului, variază cu vîrsta; crescînd puțin în perioada de dezvoltare a dinților și apoi scăzînd la dinții definitiv.

Se consideră că CO_2 se află legat prin absorbție la suprafața cristalelor din constituția smalțului sau carbonatează aceste cristale. S-a mai considerat că ar mai exista și o fază amorfă constituită din Ca-carbonat-fosfat; în nici un caz nu există carbonat de calciu cristalin în smalț. Prin încălzire (peste 900°C) a întregului țesut dentar tare, nu se mai recunoaște nici o urmă de CO_2 ; la temperaturi de aproximativ de 500°C se pierde cca 60 % din CO_2 existent în compoziția dintelui.

Fluorul este un element constitutiv important al dintelui care se incorporează în diverse etape și împrejurări și anume:

- în timpul mineralizării;
- după mineralizare, prin fixarea la nivelul smalțului a fluorului din lichidele care udă dintele;
- prin eventuale fisuri ale dintelui care permit pătrunderea salivei, resturilor de hrană și a apei de băut, care conține fluor.

Repartizarea fluorului în smalț este diferită și anume, ea este mai mare în pătura de la suprafață și scade treptat în straturile succesive spre interior. De asemenea, concentrația fluorului în smalț este pe de o parte în dependență directă cu concentrația fluorului din apa de băut, iar pe de altă parte, variază cu vîrsta.

În primii ani de vîrstă, concentrația fluorului la suprafața smalțului se face relativ repede, indiferent de conținutul în fluor al apei de băut; ulterior, are loc o variație ușoară în funcție de aport iar pentru vîrste mai mari, concentrația fluorului de la suprafața smalțului rămîne aproape constantă. Si în cazul dinților de lapte, se constată creșterea cu vîrsta a concentrației fluorului din smalț; media concentrației variînd între 3 - 6 mg fluor pentru 100 g smalț. Este de remarcat faptul că nivelul fluorului din smalț influențează concentrația ionilor de Mg^{2+} și CO_3^{2-} din această regiune dentară. Într-adevăr, dinții persoanelor care ingerează apă de băut cu concentrația 1 mg de fluor la litru conțin mai mult Mg decît cei ai persoanelor care primesc mai puțin fluor din apa de băut. De asemenea, odată cu creșterea concentrației fluorului în smalț, scade conținutul său în CO_3^{2-} . Pe de altă parte, fluorul nu este repartizat uniform pe diversele părți ale dinților permanenți sau de lapte.

În ceea ce privește participarea ionilor de fluor la constituția unor cristale de apatită și consecințele pe care le implică această participare, trebuie relevate următoarele aspecte:

- Ionul F^{-1} , alături de alți ioni și molecule de apă, pot fi fixați (reversibil) la suprafața cristalelor de apatită.

- În această situație ionii F^{-1} se pot schimba în special, cu ionii de bicarbonat și mai puțin cu ionii OH^{-} din cristalele de apatită ale smalțului.

- Ca urmare a înlocuirii ionilor de bicarbonat cu ionii de fluor, întreaga compoziție minerală a smalțului sărăcește în carbonat, conferind dintelui o mai mare rezistență la formarea cariilor.

- Ca urmare a înlocuirii ionilor OH^{-} cu ionii de fluor rezultă fluorapatita care este mai greu solubilă în mediul acid decît hidroxilapatita și prin urmare, mai rezistentă față de noxele cariogene.

- Ionii F^{-1} prezintă o mare acțiune fiziologică ce se exercită în dublu sens: înlesnesc precipitarea apatitei, cînd proporțiile ionilor Ca^{2+} și PO_4^{3-} sînt corespunzătoare și o inhibă în caz contrar.

Datorită acestui efect dualist, se poate explica mineralizarea anormală întîlnită în fluoroză.

Fluoroza dentară este fenomenul manifestat prin apariția unor pete la nivelul smalțului („smalț ros de molii”) și care se datorește

unui aport prea mare de fluor prin apa de băut în perioada de dezvoltare a dinților. În cazul de fluoroză dentară smalțul își pierde luciul natural, devine alb ca creta și ulterior apar pigmentări de culoare galbenă, brună sau neagră. Concentrațiile limită de fluor în apa de băut care determină fluoroza sînt 0,3 - 2 mg fluor la litru. Numeroase indicații pledează și pentru existența altor factori determinanți în apariția fluorozei (diverși ioni metalici, natura hranei). Fluorul în exces exercită și o acțiune toxică remarcabilă care se datorește inhibării fosfatazei din ameloblaste; deoarece ionii F^{-1} se combină cu ionii Mg^{2+} activanți ai acestei enzime.

Magneziul. După Ca^{2+} , cationul cel mai frecvent în constituția țesuturilor tari ale dintelui este Mg^{2+} . El poate intra ușor în compoziția apatitei fie ca fosfat de magneziu, fie ca ion individual adsorbit la suprafața cristalelor. Conținutul de Mg al smalțului este mult mai redus decît al dentinei și nu variază cu natura dintelui. Ionii de Mg^{2+} activează fosfatazele alcaline, fiind astfel în legătură cu incidența cariilor.

Sodiul, potasiu, clorul. Aceste elemente intră în cantitate mică în constituția dinților; în smalț conținutul în Na reprezintă a 180-a parte din cantitatea de Ca, iar conținutul în clor scade de la suprafață (0,6%) spre interior (0,1%). Se pare că acești trei ioni nu prezintă un rol important în formarea substanței minerale tari din dinte.

Zincul. Dinții definitiv cuprind cantități apreciabile de Zn: 20 mg/100 g substanță uscată. În smalț Zn este repartizat inegal, avînd o concentrație de 2 - 3 ori mai mare în stratul superficial, față de stratele profunde; indiferent de regiunea dintelui.

S-a constatat că în genere, conținutul în Zn este mai mare la dinții cariati sau la dinții persoanelor bolnave de tuberculoză.

Stronțiul. Studiile efectuate cu stronțiu radioactiv (Sr^{90}) au dovedit că elementul se fixează în timpul dezvoltării dinților în țesuturile tari ale lui, aflîndu-se repartizat în concentrații aproape constante în smalț și dentină (cca 11 mg/100 g greutate uscată). De curînd s-a dovedit că în smalț cantitatea de Sr reprezintă numai 70 % din cea aflată în dentină. Stronțiul intră în constituția rețea-

lei de apatită dar și sub forma compusului cu formula, necunoscută încă în sistemele biologice, $\text{Sr}_6\text{H}_3(\text{PO}_4)_5 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

Cuprul, se află în cantitate mică în dinții definitiv (0,2 mg/100g dinte total) și în cantitate mai mare (totuși redusă) în dinții de lapte.

Interes deosebit prezintă conținutul în Cu al smalțului deoarece acest element are capacitatea de a opri dezvoltarea cariilor. S-a remarcat că după fisurarea sau carierea dintelui conținutul în Cu al smalțului crește semnificativ. Sursele de cupru la nivelul dintelui pot fi: unele materiale de plombe dentare, unele alimente și chiar pasta de dinți. Când smalțul ajunge să cuprindă cantități mari de Cu (4 - 6 mg/100 g smalț) dintele se colorează la suprafață, iar cenușa unor asemenea dinți este roșie (arămie).

Staniu. Deși se știe că fluorura de staniu și clorura de staniu scad solubilitatea smalțului dentar și că în genere sărurile de staniu sînt folosite în tratamentul dinților predispuși la carii, există numai foarte puține studii referitoare la concentrația staniului în țesuturile dentare tari. Staniu ca și zincul, se concentrează în special în stratele superficiale din smalț.

Plumbul. Acest element este concentrat mai ales în stratele superficiale din smalț, concentrația variind în funcție de aportul de plumb al rației alimentare. Conținutul în Pb al dintelui crește cu vîrsta.

Mercurul. Smalțul dinților sănătoși cuprinde în medie 0,01 mgHg la 100 g țesut. În cazul dinților cariați, plombați cu amalgam, concentrația Hg în smalț crește foarte mult, putînd ajunge pînă la 15 - 16 mg/100 g smalț. Ca și plumbul, mercurul se concentrează de preferință în stratele externe ale smalțului.

Manganul. Este în cantitate mică în constituția dinților, este un component constant al țesuturilor tari. Se incorporează în faza de formare a acestor țesuturi, fiind concentrat în proporție mai mare în smalț (de 2,5 ori mai mult decît în dentină). S-a remarcat că la bărbați, smalțul dinților sănătoși cuprinde semnificativ mai puțin mangan decît la femei.

Fierul. Conținutul în fier al smalțului poate varia foarte mult

(2 - 40 mg/100 g cenugă) față de cel al dentinei (4 - 8 mg/100 g cenugă). Pînă în prezent nu s-a atribuit fierului din constituția dintelui vreo funcție specifică; nici chiar participarea sa la pigmentarea smalțului. De curînd s-a stabilit cu precizie că fierul favorizează mineralizarea dintelui in vitro.

Constituenții organici ai smalțului.

Smalțul cuprinde puține substanțe organice; în volume cca 2%. Din totalitatea substanțelor organice care intră în constituția smalțului, aproximativ 2/3 sînt solubile în acizi fiind reprezentate de compuși cu moleculă mică, peptide și proteine solubile, iar treimea insolubilă este reprezentată de proteine insolubile.

Cercetări relativ recente (din 1966) efectuate asupra materiei organice insolubile din smalț, au dus la concluzia că aceasta poate prezenta trei structuri diferite; fibrilară, ca rețea buretoasă și amorfă. Alte cercetări au arătat că substanțele organice azotate din smalț nu sînt distribuite uniform; majoritatea fiind concentrate în stratul de la suprafață și în cel profund, din imediata vecinătate a dentinei. De asemenea, s-a dovedit că întregul conținut azotat al smalțului variază în timp, crescînd cu vîrsta.

Acidul citric se găsește în cantitate relativ mare (0,10 %), reprezentînd cca. 1/6 din totalul substanțelor organice din smalț. La copii cantitatea de acid citric din smalț este dublă. Ca și substanțele azotate, acidul citric este concentrat în stratul de la suprafață și în pătura cea mai profundă a smalțului.

Deși nu se cunoaște încă nici natura și nici rolul pe care îl îndeplinește în smalț, acidul citric este considerat un component obligator al acestei regiuni tari din dinte, fiind cuprins în faza apoasă sau legat prin absorbție, la suprafața cristalelor de apatită.

Peptidele au un conținut în aminoacizi foarte asemănător cu cel al colagenuului din dentină.

Proteinele solubile din smalț sînt reprezentate în special de o glicoproteină (care conține mai mult de 4 % glucide). Dintre glucide, cca 10 % sînt hexoze și cca 2 % hexozamină.

Colagenul este considerat pe de o parte, drept o componentă organică a smalțului, iar pe de altă parte, drept o impuritate de

substanță organică răspândită printre cristalele de substanță amorfă din acest țesut tare.

Cheratinele. Unele cheratine din smalț (alfa cheratinele) au structură de alfa helix în care catena polipeptidică este consolidată prin legături de hidrogen intramoleculare. Alte cheratine din smalț (beta cheratinele) cuprind catene polipeptidice pliate într-un anumit fel, dispuse paralel și unite prin legături de hidrogen intermoleculare. Datorită conținutului lor diferit în sulf, proporției deosebite în aminoacizi bazici și consistenței diferite, în smalț se deosebesc două cheratine: eucheratina și pseudocheratina.

Glucidele. Smalțul are un conținut total în glucide cuprins între 15 - 25 mg/100 g țesut. Acestea sînt concentrate în stratele superioare mai mult decît cele inferioare, fiind reprezentate de trei aldohexoze (galactoză 0,83 mg, glucoză 0,63 mg și manoză 0,23 mg pentru 100 g smalț), o pentoză (xiloză 0,05 mg/100 g țesut) și două desoxipentoze (fucoză 0,04 mg și urme de ramnoză pentru 100 g smalț).

Fracțiunea proteică solubilă cuprinde aceleași zaharuri ca și fracțiunea insolubilă însă în cantitate mai redusă. De asemenea, în ambele fracțiuni s-au identificat hexozamine (glucozamină și galactozamină) și acizi uronici (acid hialuronic și condroitinsulfatii), ceea ce pledează pentru existența unui conținut în mucopolizaharide. După unii autori, smalțul ar cuprinde 0,015 % mucopolizaharide și 0,03 % hexozamine.

Lipidele În smalț s-au recunoscut diverse lipide în proporție totală de 0,6 % și colesterol 0,008 %. Este de remarcă că acizii grași care intră în constituția lipidelor din smalț sînt mai nesaturați și cuprind catene mai lungi decît cei din lipidele dentinei. Acidul lactic, din smalț intră în proporție de 13 mg/100 g țesut, fiind adsorbit în mică măsură pe cristalele de apatită.

Membrana de la suprafața smalțului

De la suprafața smalțului dentar (provenind din dinții sănătoși sau cariati) s-a izolat o membrană foarte fină de natură organică. Ea cuprinde polizaharide și proteine a căror compoziție în aminoacizi este bine cunoscută și se poate spune că cuprinde aminoacizi din toate categoriile.

Dentina

Este localizată între smalț și pulpă. Ea cuprinde de șase ori mai multă apă și de zece ori mai multe substanțe organice decât smalțul, iar conținutul în substanțe anorganice este mai redus.

Constituenții anorganici ai dentinei sînt în general aceiași cu ai smalțului. Substanța anorganică de bază în dentină este tot apatita, în special hidroxiapatita. Unele din elementele anorganice care intră în constituția dentinei, prezintă cîteva particularități și anume:

- Conținutul în fluor al dentinei este direct proporțional cu cel al fluorului din apa de băut. Conținutul în fluor al dentinei variază cu vîrsta în sensul că în dinții de lapte el crește pînă la vîrsta de șapte ani și apoi scade treptat concentrîndu-se aproape exclusiv, la interfața dentină pulpă;

- Conținutul în Mg al dentinei este mai ridicat decît al smalțului, iar în dentină Mg este mai concentrat în regiunea rădăcinei decît în coroană;

- Pb din dentină se găsește în proporție de 13 - 14 mg/100 g cenușă;

- Mn din dentină se află în concentrație mai mică decît în smalț.

Constituenții organici. Dentina cuprinde o proporție mare și variată de substanțe organice. Dintre acestea, cele mai importante sînt: proteinele, glucidele, lipidele, acizi organici (acid citric și acid lactic) și enzime.

Proteinele sînt constituenții principali ai materiei organice din dentină, aflîndu-se în proporție de 18 - 25 %. Ele se obțin cînd se demineralizează dentina cu acizi anorganici. În asemenea operații se solubilizează 3 - 15 % din conținutul total proteic al dentinei iar restul reprezintă fracțiunea proteică insolubilă.

Colagenul. Din dentină s-au obținut trei feluri de colagen: procologen, solubil în acizi, putînd să se extragă cu $\text{CH}_3\text{-COOH}$ dil. sau tampon citrat; tropocolagen, solubil în alcali sau soluții de săruri neutre; colagen matur, solubil în apă după trecerea în stare de gelatină.

În ceea ce privește compoziția în aminoacizi, colagenul din

dentina dinților definitivi conține în cantitate mare: glicocol, prolină, hidroxiprolină, în cantitate mai redusă fenilalanină, tirozină și urme de hidroxilizină. Colagenul din dentina dinților de lapte are un conținut diferit de aminoacizi față de cel al dinților definitivi, în sensul că cuprinde mai puțin glicocol, alanină, hidroxiprolină și o proporție mai mare de valină, leucină, aminoacizi aromatici, aminoacizi hidroxilați, metionină, histidină. Aceste deosebiri pledează pentru existența în dentina dinților de lapte a uneia sau chiar a mai multor proteine în plus față de collagen.

Colagenul din constituția dentinei (în general din țesuturile tari ale dintelui) este foarte asemănător ca structură și compoziție cu colagenul din organele moi.

Peptidele. Prin extracție cu HCl din dentina rădăcinii dinților s-a izolat un decapeptid compus din: glicocol, alanină, valină, prolină, serină, lizină, arginină, acid aspartic, acid glutamic, hidroxiprolină și trei componente de natură glucidică neidentificate încă. În dentină s-a mai identificat o peptidă conținând: glicină, alanină, serină, acid glutamic, arginină și încă două componente care se presupun a fi serinofosfatul și acid gama aminobutiric.

Glucidele. În constituția dentinei intră monozaharide, aminozaharuri, acizi hexuronici și mucopolizaharide. Dintre monozaharide predomină glucoza, în proporție de 300 - 600 mg/100 g dentină. Dintre aminozaharuri predomină galactozamina, deși s-a identificat și suficientă glucozamină.

Acizii hexuronici intră în cantități apreciabile (24 - 28 %) iar condroitinsulfatii (mucopolizaharidele predominante) se găsesc în proporții de 0,64 - 2,64 %.

Lipidele. Dentina mineralizată cuprinde 40,9 mg lipide /100 g țesut iar dentina nemineralizată cca 176,6 mg lipide/100 g țesut. Printre lipidele din dentină predomină: colesterolul, esterii colesterolului, glicide (mono-, di- și tri-) precum și fosfolipide.

Acidul citric. În dentina dinților definitivi, acidul citric intră în proporție de 0,8 - 0,9 %. Din cantitatea totală de acid citric aflată în dentină, o proporție de 7 - 15 % se află ca acid citric liber, iar restul este adsorbit la suprafața cristalelor de

apatită sub forma unui complex cu o peptidă.

Peptida complexul acid citric - peptidă este bazică datorită conținutului mare în arginină și relativ ușor dializabilă. În afară de arginină, această peptidă mai cuprinde acid aspartic, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină și tirozină. Acest ultim aminoacid face legătura în complex între acidul citric și restul peptidic. Se presupune că același complex acid citric -peptidă prezintă importanță și pentru consolidarea fazei minerale din dentină.

Acidul lactic din dentină se află în proporții de cca 10,4 mg pentru 100 g țesut.

Enzime. Enzima predominantă în dentină este fosfataza alcalină cu pH optim 7,8.

Dentinliquor. Prin dentinliquor se înțelege conținutul lichid din canalele dentinei, precum și apa liberă din dentina mineralizată aflată între componentele organice și anorganice. În dentina dinților definitivă acest lichid reprezintă 12 % din greutatea țesutului proaspăt și 25 % din volumul său. Dentinliquor este un lichid din care s-au extras proteine care se comportă la electroforeză ca și proteinele serului iar concentrația sa în glucide este influențată direct de variația glicemiei sanguine. Acest lichid conține sub formă liberă 7 - 12 acizi aminați diferiți printre care predomină serina, acidul aspartic, acidul glutamic și lizina.

Cimentul

Este un țesut asemănător osului, secretat de membrana periodontală ce tapetează alveola. Fibrele de collagen trec din țesutul alveolar în cement și fixează dintele. Cementul conține mai multă apă și substanțe organice decât smalțul și dentina și numai pe jumătate substanțe minerale față de smalț.

Pulpa

Pulpa dintelui poate fi comparată cu măduva osului, fiind țesut moale, alcătuit din nervi și vase de sânge, din care se generează țesutul tare. Pulpa conține celule odontoblaste din care se formează dentina. Din punct de vedere al constituției sale chimice, pulpa conține apă multă, o proporție redusă de substanțe anorganice (3,84 %) și o cantitate apreciabilă de compuși organici.

Conținutul în apă al pulpei dentare este în medie de 69 %

(determinat prin uscarea pulpei în vid la 100°C) - El variază însă cu vârsta; pînă la 30 ani este 80 %, între 30 -49 ani este 68 % iar peste 50 de ani este 54 %.

Conținutul în elemente minerale. Conținutul în Ca, P, F al pulpei este diferit după vârste; acest conținut crește cu vârsta mult mai mult decît în alte țesuturi moi (mușchi, rinichi, plămîni)

Conținutul de Na al pulpei este de 0,29 % iar conținutul de K este de 0,0358 %.

Constituenții organici. Principalii constituenți organici ai pulpei dentare sînt: proteine, glucide, lipide, aminoacizi, liberi și unele enzime.

Proteinele. Corespunzător conținutului în azot, 0,117 mg/ g țesut uscat, pulpa dentară cuprinde 75 % proteine.

Glucidele. S-a determinat conținutul în glicogen al pulpei (42,4 mg/100 g țesut proaspăt) și s-a recunoscut prezența acidului hialuronic.

Lipidele. Pulpa cuprinde diverse categorii de lipide, în concentrație totală de 1,14 %

Aminoacizi liberi. În pulpa dinților, la omul adult, s-a determinat concentrația (în mg/g țesut proaspăt) următorilor aminoacizi liberi: glicocol 1,549, alanină 0,915, valină 1,428, serină 0,290, treonină 1,230, acid glutamic 0,966, acid aspartic 0,665.

Pulpa dinților de lapte, cuprinde cantități mai reduse de aminoacizi liberi.

Enzimele cele mai frecvente în pulpă sînt din categoria celor implicate în metabolismul glucidelor. S-au mai recunoscut: o fosfatază alcalină, o lipază și o catalază. Cercetări moderne, au pus în evidență și activitatea altor enzime implicate în diverse procese metabolice, ceea ce conduce la concluzia că pulpa dentară este un țesut moale cu activitate metabolică apreciabilă.

Metabolismul desfășurat la nivelul dinților are loc mult mai încet decît în țesutul osos, iar dintre componentele dintelui, se pare că smalțul nici nu ar avea metabolism. Această afirmație se bazează pe observația că în cazul dinților definitivi, cînd survin

În organism tulburări grave ale metabolismului P și Ca, se constată că ele nu afectează în nici un fel structura și compoziția smalțului. De asemenea, nici acțiunea favorizantă a fluorului, nu se mai face resimțită la nivelul smalțului dinților definitivii.

Deși în aparență inert, smalțul își reînnoiește componentele anorganice. Acest fapt a fost pus în evidență cu ajutorul izotopilor constatându-se că izotopii elementelor minerale constituențe pot pătrunde în smalț, din exterior în cca 20 de minute.

De asemenea, alte substanțe din interior pot difuza prin smalț spre exterior.

CHIMIA MATERIALELOR DENTARE

CARACTERIZARE GENERALA A METALELOR.

Metalele sînt așezate atît în subgrupele principale (a) cît și în subgrupele secundare (b) ale sistemului periodic al elementelor.

În natură, metalele se găsesc de obicei sub formă de: oxizi, sulfuri, sulfati, carbonați, silicați; unele din ele se pot găsi și în stare nativă (argintul, aurul, mercurul, platina, osmiul, iridiul, rutheniul și paladiul).

Cu puține excepții, metalele cristalizează în rețele cu simetrie înaltă și în așa fel ca întregul ansamblu de atomi să ocupe cel mai mic volum posibil, respectînd în același timp, principiul celei mai compacte aranjări.

Prin studiul metalelor (cu ajutorul razelor X), s-a constatat că marea majoritate a lor cristalizează în una din rețelele cristaline următoare:

- a) rețea cubică compactă (cu fețe centrate c.f.c.)
- b) rețea hexagonală compactă (h.c.)
- c) rețea cubică centrată intern (c.c.) și structuri speciale (mai rar).

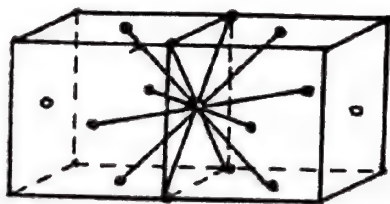


Fig. 1. Cristal cu rețea cubică cu fețe centrate (c.f.c.)

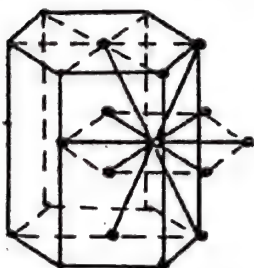


Fig. 2. Cristal cu rețea hexagonală compactă (h.c.)

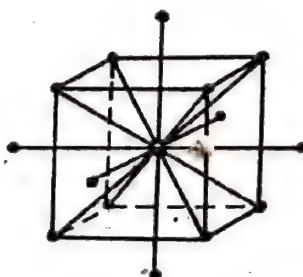


Fig. 3. Cristal cu rețea cubică centrată intern (c.c.)

Cea mai mică porțiune a rețelei, care posedă toate particularitățile structurii ei, se numește celula elementară, din a cărei repetare în spațiu, pe cele trei dimensiuni, se formează cristalul.

Cunoscând forma, dimensiunile și așezarea celulelor elementare, ne putem da seama de structura unui cristal,

La metale, în rețea cubică compactă, cu fețe centrate și în rețea hexagonală compactă, fiecare atom este înconjurat la distanțe egale de alți 12 atomi. Acest număr se numește număr de coordinație care caracterizează tipul rețelei cristaline.

Cristalizarea din topituri sau din soluții, începe la temperatura de solidificare, din mai multe puncte sau centre de cristalizare în același timp, și pornind din aceste centre, cristalele cresc apoi în toate direcțiile, pînă ce suprafețele lor vin în contact cu ale cristalelor vecine. Din cauza aceasta, cristalele au forme neregulate și poartă numele de cristalite, metalele fiind conglomerate de asemenea cristalite.

Unele metale cristalizează în mai multe forme, avînd puncte fixe (temperaturi) de trecere de la o formă la alta și călduri latente de transformare corespunzătoare, diferite de la metal la metal. Acest fenomen se numește polimorfism.

PROPRIETATI FIZICO-MECANICE ALE METALELOR.

În stare compactă, majoritatea metalelor sînt colorate de la alb la cenușiu, deci ele absorb proporțional toate radiațiile luminii albe (spectru continuu). Excepție în privința culorii o fac: cesiul - alb auriu; aurul - galben auriu; cuprul - galben roșcat arămiu; plumbul - alb cu reflexe albastrii; bismutul - alb cu reflexe roz. Metalele sub formă de pulberă fine apar colorate de la cenușiu închis pînă la negru, datorită absorbției luminii; Zn, Sn, W, au pulberi cenușii închise; Fe, Re, Mo, Pt, Pd, Os, Ir au pulberi negre. Excepție prezintă Al și Mg - pulberi alb argintii; Au - pulbere galbenă; Cu - pulbere roșietică neagră.

Metalele în stare compactă reflectă lumina și prezintă luciu caracteristic metalic; Ag, Au, Cu, Sn, Cr, Ni; metalele alcaline, alcaline pămîntoase prezintă luciu numai cînd sînt proaspăt ptepa-



rate sau în tăietură proaspătă, iar Mg, Al, Cu, Au prezintă luciu metalic și sub formă de pulberi fine.

Deoarece nu permit trecerea radiațiilor luminoase, metalele sînt opace.

Masa atomică (greutate atomică) raportată la $^{12}\text{C} = 12$ crește în perioadă (în sistemul periodic) de la stînga spre dreapta, iar în grupe de sus în jos, în paralel cu numărul de ordine, cu excepția inversiunilor Co - Ni, Th - Pa.

Razele atomice ale elementelor metalice, au fost determinate cu ajutorul razelor X și sînt exprimate în Ångströmi, cuprinse între 1 și 3 Å. ($\text{Å} = 10^{-10} \text{ m}$)

Volumul atomic al metalelor se exprimă prin raportul dintre masa atomică și densitatea unui element și se calculează în cm^3 pe atom gram, rezultînd din raportul

$$V_{\text{at.}} = \frac{\text{masa at.}}{\text{densitate}}$$

Volumul atomic variază cu temperatura. Metalele alcaline au V_{at} cel mai mare, iar elementele din grupa a VIII-a V_{at} cel mai mic.

Densitatea sau masa specifică a metalelor este dată de raportul

$$D = \frac{\text{masa at.}}{V_{\text{at.}}} \text{ în g/cm}^3 \text{ de substanță la } T \text{ dată}$$

Densitățile variază de la metal la metal, proporțional cu masa atomică și invers proporțional cu volumul atomic. Densitatea scade cu creșterea temperaturii, deoarece crește volumul.

Metalele cu $D < 5$ sînt denumite metale ușoare, cele cu $D > 5$ metale grele.

Proprietățile mecanice ale metalelor se consideră după rezistența pe care o opun acțiunii dinamice sau statice față de o forță din afară. Se pot deosebi astfel, metale moi, dure, casante, maleabile, ductile, tenace, elastice și rigide. Fiecare metal poate să întrunească deodată cîteva din aceste proprietăți.

Duritatea este rezistența la zgîriere sau la pătrunderea unui vîrf ascuțit în masa metalului și se măsoară prin deformarea permanentă a metalului, rămasă după efectuarea probei. Duritatea se exprimă în unități Brinell, Knopp, Rockwell, Vickers, după autorii apa-

ratelor folosite.

Duritatea Brinell reprezintă cîtul dintre forța cu care se presează static o bilă mică de oțel extra dur și aria în mm^2 a adînciturii în formă de calotă care se imprimă pe suprafața plană a metalului. Numeric reprezintă Kg/mm^2 . Ex. de durități Brinell:

Ca	Sn	Al	Cu	Mn	Re	V
0,015	4,2-5,2	16-20	37-42	210	250	264 Kg/mm^2

În alte metode de măsurare a durității (Vickers, Rockwell) bila de oțel se înlocuiește cu un vîrf de piramidă pătrată din diamant sau con de diamant. Măsurîndu-se urma lăsată cu un microscop special și cu ajutorul unor tabele, se determină duritatea metalului încercat. Cu ajutorul acestor aparate se studiază aliajele foarte dure (Cr, Co).

Duritatea metalelor se mai poate exprima și după scara mineralogică a lui Mohs. Metalele de la extremitățile sistemului periodic au duritate mai mică, iar V, Nb, Ta, W, Re, Ir sînt cele mai dure. Deformările produse metalelor de forțe exterioare, pot fi elastice, adică dispar după îndepărtarea sarcinei și pot fi plastice sau permanente. La deformarea elastică se modifică distanța între atomii rețelei cristaline, dar revine la starea inițială. La deformarea plastică, unele părți ale cristalului se deplasează în raport cu alte părți și rămîn deformate, deci nu mai revin după încetarea acțiunii care le-a provocat. Elasticitatea și plasticitatea cresc la încălzire, de aceea metalele se prelucerează mai ales la cald.

Maleabilitatea este proprietatea pe care o au metalele de a putea fi trase în foi (laminarea) la o temperatură mai joasă decît punctul lor de topire. Maleabilitatea depinde de structura cristalină a metalelor, cele mai maleabile sînt metalele cristalizate în sistemul cubic cu fețe centrate sau hexagonal compact. În ordine descrescîndă, cele mai maleabile metale sînt: Au, Ag, Pt, Cu, Sn, Pb, Zn, Al, Fe.

Ductibilitatea este proprietatea metalelor de a putea fi trase în fire. Dacă metalele sînt maleabile și tenace, ele sînt și ductile. Cele care prezintă numai una din aceste proprietăți nu

sînt ductile (Pb, oțelul călit). De obicei cu cît ductibilitatea crește cu atît duritatea metalului scade.

Trefilarea este operația de tragere în fire a unui metal printr-o filieră. Trefilarea se execută de obicei la rece, ulterior firul este supus unui tratament termic.

Tenacitatea unui metal este rezistența la tracțiune pînă în momentul ruperii. Tenacitatea se manifestă la întindere, compresiune, torsiune, încovoiere. Metalele care au tenacitate mică sînt fragile sau casante (Sb, Bi).

Metalele cu structură monocristalină (cu planurile rețelei echivalente riguros paralele) sînt mult mai moi, mai ductile, dar mai puțin rezistente la rupere, decît metalele cu structură policristalină. La ruperea prin tracțiune a unui monocristal se formează suprafețe lucii, care sînt chiar planurile paralele de atomi ale rețelei. Planurile paralele de atomi (planuri de clivare sau alunecare) existente pe întinderi mari, se pot ușor deplasa unele față de altele și tocmai acestui fenomen se datorește ductibilitatea mare a monocristalelor. Monocristalele metalice sînt anizotrope, adică nu se deformează cu aceeași ușurință în toate direcțiile.

Metalele obisnuite cu structură policristalină sînt aproape izotrope, adică au proprietăți aproape identice în toate direcțiile.

Proprietatea fizică a unor metale de a se deforma cît mai puțin sub acțiunea unor forțe exterioare relativ mari, se numește rigiditate.

Compresibilitatea este micșorarea volumului la creșterea presiunii exterioare. Metalele alcaline sînt cele mai compresibile, iar metalele din grupa a VIII-a cele mai puțin compresibile.

PROPRIETĂȚILE FIZICE ALE METALELOR

Căldura latentă de topire este cantitatea de căldură absorbită de 1 g de substanță pentru a trece din stare solidă în stare lichidă (topire) și se exprimă în cal./g. Exemple:

Al	Fe	Cr	Na	K	Pb
79,6	65,65	32	31,7	15,7	5,86 cal./g

(Căldura latentă de topire) \times (masa atomică) = căldura atomică de topire exprimată în Kcal/at. g.

Temperatura de topire a metalelor este cuprinsă între $-38,84^{\circ}\text{C}$ pentru Hg și 3410°C pentru W.

Metalele ușor fuzibile sînt Hg, Cs, Ga, In, Sn, Pb, iar metalele greu fuzibile, cele mai refractare sînt Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Mo, W, Re, Ru, Rh, Os, Ir, Pt.

Temperatura de topire în $^{\circ}\text{C}$ a unor elemente metalice

I a	II a	V b	VI b	VII b	I b	II b
K(63,5)	Ca(845)	V(1715)	Cr(1700)	Mn(1247)	Cu(1083)	Zn(420)
Rb(39)	Sr(757)	Nb(2420)	Mo(2600)	-	Ag(960)	Cd(320)
Cs(28,5)	Ba(710)	Ta(3010)	W(3400)	Re(3150)	Au(1063)	Hg(-39)

Căldura latentă de vaporizare este cantitatea de căldură necesară pentru ca 1 g de metal topit să treacă în stare de vapori, Se exprimă în cal/g sau Kcal/at.g

Temperatura de fierbere a metalelor variază de la 357°C pentru Hg pînă la 5930°C pentru W, la presiune normală.

Căldura specifică este cantitatea de căldură necesară pentru 1 g de substanță spre a-i ridica temperatura cu 1°C . Căldura specifică diferă de la metal la metal, variază cu temperatura și este invers proporțională cu masa atomică.

Dilatarea termică la metale depinde de volumul atomic și de aceea este diferită de la metal la metal. Metalele alcaline se dilată mult, iar cele din grupa a VIII-a se dilată puțin.

Conductibilitatea termică este fenomenul de transmitere a căldurii în masa metalului, de la atom la atom, prin vibrația lor și a electronilor din benzile de conductibilitate, fără deplasare de masă. Conductibilitatea termică specifică sau conductivitatea termică, se măsoară prin cantitatea de căldură ce se propagă în timp de o secundă printr-un cm^3 de metal, la încălzirea cu 1°C . Se exprimă în $\text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{grad}^{-1}$. În general, conductibilitatea termică scade cu ridicarea temperaturii.

Variația conductibilității termice în funcție de temperatură

	0°C	100°C		0°C	100°C
Ag	1,00	0,992	Fe	0,21	0,151
Cu	0,94	0,908	Ni	0,142	0,138
Au	0,75	0,703	Pb	0,08	0,08
Al	0,55	0,492	Hg	0,0148	0,0190

Conductibilitatea electrică se datorește electronilor din benzile de conducție ale metalelor. Acești electroni transmit electricitatea prin metal fără transfer de substanță și fără schimbări chimice. Metalele sînt conductori de ordinul I, ce opun o rezistență mică la trecerea curentului electric. Conductibilitatea metalelor este de sute de mii de ori mai mare decît aceea a electrolitelor, care are lor cu transfer de substanță.

Conductibilitatea electrică specifică sau conductivitatea electrică depinde de concentrația electronilor liberi din benzile de conducție și de aceea, diferă de la metal la metal. Conductibilitatea electrică a metalelor scade pe măsură ce crește temperatura (invers ca la electroliti) datorită vibrațiilor din ce în ce mai puternice a nucleelor (ionilor) din nodurile rețelei cristaline, care fac ca electronii să se deplaseze mai greu și unda electrică să se transmită mai încet.

Supraconductibilitatea . Cea mai mare conductibilitate electrică a metalelor se manifestă la temperatura de 0°K, deoarece în această condiție vibrațiile atomilor încetează sau devin extrem de mici ca amplitudine, iar metalele nu mai opun rezistență la trecerea curentului, unele din ele devin supraconductibile.

Rezistența specifică (rezistivitatea) depinde de natura metalului și reprezintă rezistența unui conductor cu lungime de 1 m și secțiune 1 mm² la temperatura de 0°C. Se notează cu ρ = rezistivitate

Conductanța metalului este inversul rezistenței și se exprimă în ohmi (ohmi · cm⁻¹).

Cu cît ρ este mai mic cu atît metalul este mai bun conductor electric.

Rezistența electrică specifică a câtorva metale

metalul:	Ag	Cu	Au	Al	W	Zn
$\rho \cdot 10^6$ la 0°C	1,47	1,692	2,44	2,63	4,91	5,75
metalul:	Fe	Cr	V	Ba	Hg	Bi
$\rho \cdot 10^6$ la 0°C	8,8	13	20,9	60	94,07	101

Proprietățile magnetice ale metalelor. Sub acțiunea unui câmp magnetic orice substanță își manifestă proprietățile sale magnetice, adică sub influența forței câmpului tinde să se deplaseze. În acest caz sînt posibile două situații; substanța este respinsă în câmpul magnetic neomogen spre regiunile densităților mici a liniilor de forță, sau substanța este atrasă în regiunea de densitate maximă a liniilor de forță. În primul caz, se spune că substanța din care este format corpul este diamagnetică, în al doilea caz, substanța este paramagnetică. Dintre metalele paramagnetice menționăm Al, Ti, V, Cr, Mn.

O altă categorie de substanțe care manifestă un paramagnetism deosebit mai accentuat sînt atrase spre unul din poli magnetului. Aceste proprietăți se manifestă îndeosebi la Fe, Co, Ni și de aceea ele se numesc substanțe feromagnetice.

Feromagnetismul metalelor dispăre brusc, cînd metalul este încălzit peste o anumită temperatură, numită punctul Curie; 769°C la Fe, 1075°C la Co, 356°C la Ni.

PROPRIETĂȚILE CHIMICE ȘI ELECTRICHE ALE METALELOR

Proprietățile chimice ale metalelor depind de configurația electronică a atomilor lor.

Metalele se caracterizează prin electropozitivitate, adică prin tendința de a pierde electronii lor din stratul periferic, transformîndu-se în ioni electropozitivi. Pierzînd electronii, metalele au caracter reducător.

Prin combinarea metalelor cu oxigenul, iau naștere oxizi bazei, Există însă și oxizi metalici cu caracter amfoter, (Al_2O_3).

Seria de activitate a metalelor. S-a observat că unele metale pot lua locul altor metale din soluțiile sărurilor lor.

Pe baza comportării diferite a metalelor, Beketov a întocmit

seria de activitate a metalelor, care-i poartă numele:

K, Na, Ca, Mg, Al, Mn, Zn, Cr, Fe, Ni, Sn, Pb - H - Cu, Bi, Sb, Hg, Ag, Pt, Au.

Metalele cedează cu atât mai ușor electronii de valență, cu cât sînt situate mai la stînga hidrogenului, transformîndu-se în ioni; metalul acceptă cu atât mai ușor electroni, transformîndu-se din ioni în atomi cu cât este mai la dreapta hidrogenului.

Oxidarea metalelor este cu atât mai energetică, cu cât sînt așezate mai la stînga hidrogenului. De ex. K, Na, Ca se oxidează în aer la temperatură obișnuită; metalele din dreapta hidrogenului, Cu, Hg se oxidează în aer numai în urma unei încălziri puternice, iar ultimele metale, Ag, Pt, Au nu se oxidează în aer nici la temperatură înaltă. Datorită acestui fapt, Ag, Pt și Au se mai numesc și metale inoxidabile (prețioase). Metalele așezate în stînga H îl pot înlocui pe acesta din compuşii; K, Na și Ca pot înlocui H din apă chiar la temperatura obișnuită; Mg descompune apa numai la 100°C Fe descompune apa numai la incandescență; metalele așezate în dreapta H, nu-l pot înlocui, deoarece atomii acestor metale pierd mai greu electronii decît atomii de H. De ex. Cu, Ag, Pt și Au nu descompun apa.

Comportarea metalelor față de acizi este analogă. Metalele din stînga H reacționează cu acizii diluați, punînd în libertate H, metalele din dreapta H sînt atacate numai de acizii concentrați (azotic, sulfuric) în timp ce Pt și Au nu sînt atacate de nici un acid.

Comportarea metalelor față de halogeni ne arată că metalele se combină direct cu halogenii, formîndu-se halogenuri, metalele alcaline dînd dovadă de cea mai mare energie de combinare; K reacționează exploziv cu Cl, în timp ce Pt și Au sînt clorurate numai de apa regală.

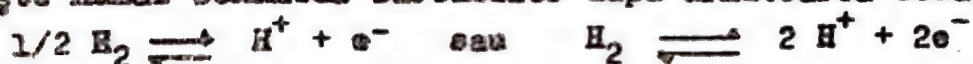
Cu excepția Au toate metalele se combină cu sulful, dînd sulfuri.

Proprietățile electrochimice. Seria tensiunilor electrochimice

Activitatea chimică a metalelor poate fi apreciată și după valoarea potențialului singular al electrodului, adică după diferen-

ta de potențial care se stabilește între un metal și soluția uneia din sărurile sale. În practică, nu se măsoară potențialul singular de electrod al metalului, ci se determină diferența de potențial între doi electrozi metalici diferiți cufundați în soluțiile sărurilor lor.

Intrucât nu există nici o metodă prin care să se măsoare valoarea absolută a potențialului unui singur electrod, s-a ales în mod arbitrar ca punct zero, potențialul electrodului standard (normal) de hidrogen, la 25°C. Un electrod normal de hidrogen este format dintr-o lamă sau fir de platină platinat (acoperit cu pulbere fină de platină), introdusă într-o soluție normală de acid (HCl sau H₂SO₄) și saturată cu hidrogen prin barbotare continuă cu hidrogen gazos în jurul electrodului de platină, la o presiune de o atmosferă. Electrodul de platină însăși nu participă la reacție, ci înlesnește numai schimbul sarcinilor după următoarea ecuație:



Potențialul normal (potențial standard) se definește ca acel potențial pe care-l primește metalul la 25°C, când se află într-o soluție a ionilor săi de concentrație normală (sau de activitate 1).

Valoarea potențialului electrochimic este redată exact prin formula lui Nernst

$$E = - \frac{RT}{nF} \cdot \ln \frac{P}{p}$$

În care $F = 1$ Faraday și reprezintă cantitatea de electricitate transportată de un ion gram monovalent.

n = numărul sarcinilor electrice

P = tensiunea de dizolvare a metalului

p = presiunea osmotică a ionilor, care acționează contrar cu tensiunea de dizolvare și este proporțională cu concentrația (activitatea) cationilor.

Dacă $P > p$, presiunea este mai mare decât 1, metalul considerat nu este nobil și potențialul său este negativ (log fracției este atunci pozitiv).

Dacă $P < p$, logar. fracției P/p devine negativ, potențialul este pozitiv și metalul este nobil.

Deoarece în soluții diluate presiunea osmotică a ionilor este proporțională cu concentrația "C", iar tensiunea de dizolvare este constantă, formula lui Nernst se poate scrie:

$$E = \frac{RT}{nF} \ln P + \frac{RT}{nF} \ln C = E_0 + \frac{0.0002 T}{n} \log C$$

în care E_0 este tocmai potențialul normal. Valorile lui E_0 au semnul minus pentru metalele nenobile (cele aranjate înaintea H) și semnul plus pentru valorile E_0 ale metalelor nobile.

În tabelul de mai jos sînt redată în ordinea mărimii, potențialele normale, E_0 în volți, ale celor mai importante metale măsurate la 25°C, în soluții normale ale ionilor metalici respectivi.

Red.	Ox. + e	$E_0 V$	Red.	Ox. + e	$E_0 V$
K	$K^+ + e$	-2,92	Ni	$Ni^{2+} + 2e$	-0,25
Ca	$Ca^{2+} + 2e$	-2,76	Sn	$Sn^{2+} + 2e$	-0,25
Na	$Na^+ + e$	-2,71	Pb	$Pb^{2+} + 2e$	-0,13
Mg	$Mg^{2+} + 2e$	-2,40	<hr/>		
Al	$Al^{3+} + 3e$	-1,69	H_2	$2H^+ + 2e$	0,00
Mn	$Mn^{2+} + 2e$	-1,10	<hr/>		
Zn	$Zn^{2+} + 2e$	-0,76	Sb	$Sb^{3+} + 3e$	+0,10
Cr	$Cr^{3+} + 3e$	-0,51	Bi	$Bi^{3+} + 3e$	+0,22
Fe	$Fe^{2+} + 2e$	-0,44	Cu	$Cu^{2+} + 2e$	+0,35
Cd	$Cd^{2+} + 2e$	-0,40	Ag	$Ag^+ + e$	+0,81
Co	$Co^{2+} + 2e$	-0,29	2Hg	$Hg^{2+} + 2e$	+0,86
			As	$Au^{3+} + 3e$	+1,38
			Pt	$Pt^{2+} + 2e$	+1,60

Potențialele normale E_0 reprezintă și o măsură a forței de reducere, respectiv de oxidare în sistemele redox corespunzătoare. Cu cît elementul considerat se află mai departe înaintea H cu atît potențialul său normal are o valoare negativă mai mare și acțiunea sa reducătoare este mai puternică. Invers, cu cît elementul consi-



derat se află mai departe după hidrogen, cu atât potențialul său normal are o valoare pozitivă mai mare, deci acțiunea sa oxidantă este mai puternică.

La începutul seriei tensiunilor electrochimice se găsesc metalele nenobile, ușor oxidabile; spre sfârșitul seriei, după H, se află metalele nobile, greu oxidabile.

COROZIUNEA METALELOR

Coroziunea chimică. Procesele de distrugere a metalelor în urma interacțiunii chimice sau electrochimice cu mediul înconjurător se numește coroziune.

Diferiții agenți de coroziune (aer, apă, O_2 , SO_2 , H_2S , CO_2 , halogeni, oxizi de azot, sulf, acizi, baze, săruri) pot acționa independent, dar mai ales concomitent cîte doi sau mai mulți.

Coroziunea chimică duce la formare de oxizi, sulfați bazici, sulfuri, carbonați bazici, etc.

Metalele și în mod deosebit fierul, care conține diferite impurități, sînt mult mai ușor supuse coroziunii. Metalele compacte ca Al, Cr, Co, Fe, Ni, în stare chimic pură sînt stabile în aer, deoarece la suprafața lor se formează o pojghiță de oxid dură, elastică, transparentă și foarte aderentă. Această pojghiță de oxid care uneori aproape că nu se observă, ferește metalul compact de coroziune.

Coroziunea electrochimică. La suprafața metalelor neomogene se găsesc unele porțiuni mai active și altele mai puțin active, iar coroziunea se poate explica și printr-un proces electrochimic. Coroziunea electrochimică este des întîlnită la lucrările dentare confecționate din aliaje, deoarece în mediul bucal se realizează adesea condițiile necesare unei asemenea coroziuni. Datorită componentelor săi, saliva este un electrolit care asigură conductabilitatea electrică în mediul bucal. Pe de altă parte, cînd se găsesc la aceeași persoană lucrări metalice apropiate și confecționate din metale cu potențiale normale de electrod diferite, se creează ușor condiția de constituire a unei pile electrice. Ex. în cazul sudurii de argint a lucrărilor de apă, etc.

Coroziunea electrochimică poate să apară datorită structurii



neomogene la suprafața lucrărilor metalice (confectionate din metal pur sau aliaj). De asemenea coroziunea electrochimică poate surveni la lucrările metalice dentare prost concepute, cu multe regiuni retentive, când au loc acumulări de resturi alimentare. În aceste cazuri, se realizează variații de compoziție a electroliților din mediul bucal. Saliva constituie un tip de electrolit, iar în regiunile de acumulare a resturilor de alimente se generează alt tip de electrolit. Datorită variațiilor de compoziție a electroliților care udă o aceeași lucrare metalică, se declanșează ușor coroziunea electrolitică.

Diferențele de presiune a oxigenului, pe diversele părți ale aceleiași lucrări metalice, pot declanșa un tip similar de coroziune electrolitică, deoarece iau naștere celule galvanice cu activitatea cea mai mare în regiunea care conține mai puțin oxigen.

Pentru a rezista totuși la coroziune, se urmărește realizarea unei compoziții de aliaj cât mai adecvată. În același scop se introduc în aliaj cantități apreciabile de aur, platină sau paladium. De asemenea, lucrările confectionate din aliaje trebuie lustruite cât mai bine.

Pasivitatea metalelor.

În anumite condiții, unele metale prezintă o rezistență neprevăzută față de comportarea lor obișnuită, de exemplu Fe, Cr, Al, se dizolvă ușor în acid azotic diluat, dar nu se dizolvă în acid azotic concentrat. După ce au fost introduse în acid azotic concentrat, aceste metale nu se mai dizolvă nici în acid azotic diluat, iar fierul nu mai reduce ionii Cu^{2+} la cupru metalic. La fel se comportă și oțelurile aliate cu crom, nichel, molibden. Acest fenomen se numește pasivitate. La trecerea metalului din starea activă în stare pasivă are loc creșterea potențialului său normal în sens pozitiv. De exemplu, fierul activ are $E_0 = -0,44 \text{ V}$, iar la cel pasiv $E_0 = +1,0 \text{ V}$, deci, fierul devine aparent mai nobil decât argintul. Pentru explicarea fenomenului de pasivitate s-au emis mai multe ipoteze și teorii, din care două sînt mai plauzibile: teoria formării peliculelor de oxid și teoria adsorbției.

Protecția contra coroziunii

Protejarea contra coroziunii se realizează prin:

- acoperirea suprafeței obiectelor de protejat prin galvanizare (deci electrolitic). În procedeele chimice se realizează pelicule (straturi) subțiri de oxizi (oxidare), fosfați (fosfatare) sau de emailuri (emailare). Protecția se mai poate realiza prin acoperirea metalelor cu un strat de natură organică: lacuri, vopsele, cauciuc, mase plastice.

- schimbarea caracterului coroziv al mediului se face prin metode care folosesc prelucrarea mediului la introducerea în mediu coroziv al unor substanțe numite inhibitori de coroziune, pentru a frâna viteza proceselor de coroziune exercitată de acizi.

METALE POLOSITE ÎN TEHNICA STOMATOLOGICĂ.

Dintre metale, un interes deosebit pentru tehnica stomatologică o prezintă metalele, cupru, argint, aur (subgrupa Ib) zinc, cadmiu, mercur (subgrupa II b) precum și nichelul, paladiu, iridiu și platina (subgrupa VIII b).

Cupru, argint, aur.

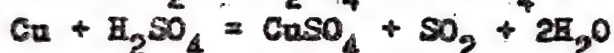
Elementele din această subgrupă sînt electropozitive avînd un caracter reducător mai slab ca elementele grupei Ia și ca atare se oxidează mai greu (cupru este un metal seminobil, iar argintul și aurul sînt metale nobile). Ele nu descompun apa, iar hidroxizii lor sînt baze slabe. Sînt metale grele, avînd densitatea mai mare ca 5. Cupru și argintul pot forma combinații mono și bivalente, iar aurul mono și trivalente. Ioni de valență superioară (Cu^{++} , Ag^{++} și Au^{+++}) se reduc ușor, manifestînd astfel proprietăți oxidante. Cu halogenii formează halogenuri monovalente insolubile; de asemenea formează oxizi și sulfuri insolubile. Manifestă tendința de a forma complexi.

Unele proprietăți fizice ale Cu, Ag, Au.

	Nr at.	Gr at.	Densit g.cm^{-3}	Punct t. $^{\circ}\text{C}$	Punct f. $^{\circ}\text{C}$	Valența
Cupru	29	63,54	8,98	1083	2510	I, II
Argint	47	107,87	10,54	960,5	1950	I
Aur	79	196,96	19,42	1063	2600	III

Cupru (Cu)

Cupru este un metal roșu, rezistent, în stare pură, este un excelent conductor de căldură și electricitate; este relativ moale, maleabil, ductil, și tenace. Este puțin activ din punct de vedere chimic; nu descompune apa, se oxidează mai greu. Astfel, la temperatura camerei, cuprul nu se combină cu oxigenul din aer (formează însă încet, cu CO_2 și H_2O din atmosferă un carbonat bazic verzău). Încălzit în aer sau oxigen, se oxidează dând CuO sau la temperatură înaltă Cu_2O . Cuprul se combină chiar la rece, cu clorul (umed) și cu ceilalți halogeni; de asemenea are o mare afinitate pentru sulf și seleniu. Cuprul nu se dizolvă în acizi diluați decât numai în prezența oxigenului din aer, ci numai în acizii oxidanți concentrați, cum sînt HNO_3 și H_2SO_4 conform reacțiilor:

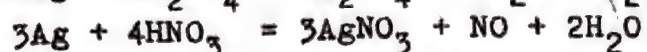
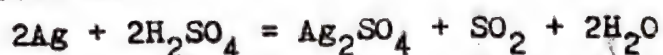


Cuprul nu este atacat de hidroxizi. Formează o serie de aliaje cu nichelul (nichelina și constantanul) avînd o mare rezistență electrică. Cu zincul (alama) cu staniu (bronzul). Cupru are o foarte mare întrebuințare sub formă de aliaje folosite în stomatologie. Se aliază cu aurul, avînd calitatea de a face mai dur și mai rezistent la abraziune.

Argintul (Ag)

Argintul este un metal alb, moale, mai dens decât cupru și cu un punct de topire mai coborît. După aur, este cel mai ductil dintre metale. Dintre toate metalele, argintul are cea mai mare conductibilitate calorică și electrică. Argintul nu se combină direct cu oxigenul, dar dizolvă în stare topită cantități destul de mari de O_2 pe care îl elimină, la solidificare, cu atîta violență încît aruncă stropi metalici. Din cauza aceasta, argintul curat nu se poate turna în forme, dar se pot prelucra aliajele de argint. Argintul are o mare activitate pentru sulf. Hidrogenul sulfurat inegrește superficial argintul, prin formare de Ag_2S . Halogenii liberi se combină încet, la temperatura camerei cu argintul. Argintul nu se dizolvă în soluțiile diluate ale hidracizilor, dar se dizolvă puțin în acid clorhidric concentrat. Acizii oxidanți, de exemplu H_2SO_4

concentrat și HNO_3 chiar diluat, dizolvă argintul cu degajare de SO_2 respectiv NO



Hidroxizii alcalini topiți nu atacă argintul. Singur nu se poate folosi în stomatologie, deoarece avînd o afinitate mare față de compuşii sulfuroși din cavitatea bucală, devine mat și de culoare neagră. În tehnica stomatologică este folosit ca aliaj cu aurul (în proporție de 10 - 14 %) sau ca amalgam. Alierea cu aurul este justificată de faptul că se mărește duritatea materialului, însă se micșorează maleabilitatea și ductibilitatea aurului. Aliajul argint cu aur este folosit la confecționarea coroanelor cu condiția ca construcțiile terminale să fie protejate printr-o pătură din metal inalterabil, depusă galvanic, deoarece argintul se corodează la uzaj și se înegrește sub acțiunea produșilor sulfurați. Cel mai bun metal de acoperire este rodiu.

Aurul (Au)

Aurul curat este galben ca lămîia și are o duritate mai mică decît argintul (circa 2,5 în scara mineralogică) Este extraordinar de ductil; se pot lamina foițe cu grosimi de 0,14 microni. Reține numele de metal nobil și-l datorește, completei sale inerții față de aer și apă. Halogenii uscați nu reacționează cu aurul la rece iar fluorul se combină abia la 300 - 400 °C. În acizi oxidanți (azotic și sulfuric) atît diluați cît și concentrați, aurul nu se dizolvă.

Aurul se dizolvă într-un amestec de 3 părți acid clorhidric concentrat și o parte acid azotic concentrat numită apă regală, conform reacției:



Aurul pur este prea moale (duritate Brinell 43 Kg/mm^2) pentru a se întrebuița la confecționarea protezelor, de aceea se aliază cu diferite alte metale de exemplu cu cupru cu argintul cu paladiu și platina (aliaje folosite în tehnica stomatologică) care îi îmbunătățesc calitățile mecanice.

Zinc, cadmiu, mercur.

Zincul (Zn) cadmiu (Cd) și mercurul (Hg) sînt elemente



ale subgrupeii II b care se caracterizează prin puncte de topire și de fierbere joase, descrescând de la Zn la Hg. Dintre toate metalele, Hg are punctul de topire și de fierbere cele mai scăzute, proprietate care se atribuie tendinței reduse a perechii de electroni de valență de a forma legături metalice.

Unele proprietăți fizice ale Zn, Cd și Hg

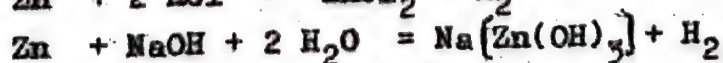
	Nr. at.	Gr.at.	Densit. g.cm ³	Punct t. 0°C	Punct f. 0°C	Valența
Zinc	30	65,37	7,14	419,4	907	II
Cadmium	48	112,40	8,64	320,9	767	II
Mercur	80	200,59	13,55	-38,89	356,9	I, II

În contact cu aerul și la temperatură obișnuită, elementele din această subgrupă nu se alterează; la temperatură mai ridicată, Zn și Cd ard cu formare de oxizi de tipul MeO care sînt aproape insolubili în apă și ușor solubili în acizi cu formarea sărurilor respective.

Hidroxizii, de tipul Me(OH)₂, se obțin prin tratarea sărurilor metalelor respective cu hidroxizi puternici; hidroxidul de mercur este nestabil putîndu-se transforma în oxid chiar în timpul formării lui, iar hidroxidul de zinc are un caracter amfoter.

Sărurile metalelor din această subgrupă sînt în majoritate solubile în apă.

Zincul (Zn) este un metal cenușiu albastrui; în timp dispare luciul formîndu-se un strat de ZnO protector. La temperatură obișnuită este destul de casant. Încălzit la 100 - 150°C devine maleabil; iar peste 200°C este atît de sfîrșimicios încît se poate măcina în pulbere fină. Zn arde cu flacără luminoasă dînd ZnO. Nu reacționează cu apa la rece, dar încălzit pînă la roșu, Zn descompune vaporii de apă, trecînd în ZnO. Potențialul de oxidare al Zn fiind înșă puternic pozitiv. Se dizolvă ușor în acizi cu dezvoltare de H₂ și în hidroxizi alcalini dînd hidroxizincat



Zincul metalic reacționează cu halogenii la rece, iar cu H₂S

formează un strat protector de ZnS .

În laborator și în industrie, Zn se utilizează ca agent reductor. Incorporat în metale nobile, le conferă rezistență, dar le face și casante. În stomatologie Zn este folosit la obținerea unor aliaje (în care Zn intră în cantități mici).

Cadmium (Cd) se aseamănă foarte mult cu Zn . Deosebirea se datorează caracterului său mai puțin electronegativ, fiind precipitat din soluțiile sărurilor sale de către Zn . Cadmiu se dizolvă în acizi (foarte ușor în HNO_3) dar nu se dizolvă în hidroxizi alcalini, spre deosebire de Zn . Este stabil la temperatură obișnuită, se aprinde la încălzire și arde cu fum brun formând CdO . Cadmiu este folosit la obținerea aliajelor ușor fuzibile, utilizate în tehnica stomatologică la lipituri. În aceste aliaje el are rol de a scădea punctul de topire și a mări fluiditatea.

Mercurul (Hg) sau hidrargirum, este singurul metal lichid la temperatura camerei. Are culoare albă strălucitoare ca Ag , dar este volatil chiar la temperatura obișnuită și vaporii săi sînt foarte toxici. Hg este slab conducător de căldură și electricitate. În aer umed, mai ales Hg impur, se acoperă cu un strat subțire de oxid mercurios negru (Hg_2O). Încălzit în prezența aerului, formează oxidul roșu de mercur (HgO) care se descompune la o temperatură mai ridicată. Hg reacționează cu Cl chiar la temperaturi scăzute. Prin frecare într-un mojar cu sulf, formează HgS - neagră.

Mercurul se dizolvă în acizi oxidanți (HNO_3 , H_2SO_4) la cald, și în apă regală. Este precipitat din soluțiile sărurilor sale de toate metalele care se află înaintea lui în seria tensiunilor electrochimice. Manifestă tendința de a forma combinații complexe. Formează doi ioni: mercurios ($-Hg-Hg-$) și mercuric ($-Hg-$) adică Hg_2^{2+} și Hg^{2+} . Toate sărurile solubile sînt toxice. Cu alte metale formează amalgame (lichide, moi, solide, cristalizate) după natura și cantitatea metalului străin. Amalgamarea se produce prin simplu contact la rece al metalelor cu Hg și are loc cu degajare de căldură. În mare măsură, amalgamele sînt folosite ca materiale pentru obturații definitive și pentru confecționarea unor modele cu duritate mare. Amalgamele sînt utilizate în mare măsură în terapia dinților cariati, datorită proprietăților deosebite pe care le au.

Metale din grupa a VIII-a a sistemului periodic.

Această grupă este formată din nouă elemente. Primele trei elemente ale grupei a VIII-a fierul (Fe), cobaltul (Co) și nichelul (Ni) prezintă o asemănare foarte accentuată între ele, constituind familia fierului. În mod asemănător, celelalte șase elemente din grupă ruteniul (Ru), rhodiul (Rh), paladiul (Pd), osmiul (Os), iridiul (Ir) și platina (Pt) care se găsesc în natură împreună, prezintă numeroase proprietăți comune, constituie familia metalelor platinice.

Unele proprietăți fizico-chimice ale grupei a VIII-a

	Nr. at.	Gr.at.	Densit. g.cm ³	Punct t.0°C	Punct f.0°C	Valența
Fier	26	55,847	7,86	1528	2735	II, III
Cobalt	27	58,933	8,83	1490	3100	II, III
Nichel	28	58,71	8,90	1452	2840	II
Ruteniu	44	101,07	12,30	cca2400	cca4200	IV
Rodiu	45	102,90	12,42	1966	cca3900	III
Paladiu	46	106,4	12,03	1555	3170	II
Osmiu	76	190,2	22,7	cca2700	cca4600	VI, VIII
Iridiu	77	192,2	22,65	2454	4500	III, IV
Platina	78	195,09	21,45	1774	3800	II, IV

Toate elementele acestei grupe au caracter metalic, luciu caracteristic alb cenușiu, calități mecanice superioare, puncte de topire și de fierbere ridicate.

Duritatea (în scara Mohs) destul de ridicată, scade în fiecare triadă odată cu creșterea numărului de ordine.

Afinitatea pentru oxigen scade la aceste elemente de la stînga spre dreapta, fiind cea mai mare la Fe, Ru, Os și cea mai mică la Ni, Pd și Pt; aceste trei elemente formează astfel o trecere spre elementele din grupa I-a vecină, Cu, Ag, Au.

Toate au un caracter de metal nobil mai mult sau mai puțin pronunțat. Paralel cu scăderea afinității pentru oxigen, crește afinitatea pentru sulf. Aproape toate elementele grupei a VIII-a for-



mează sulfuri stabile, apropiindu-se prin aceasta de elementele grupei I și II.

Cu excepția fierului, ruteniului și osmiului, aceste elemente nu formează oxizi oxigenați caracteristici. Hidroxizii acestor elemente manifestă un caracter slab bazic, slab acid sau amfoter.

Absoarb cantități însemnate de hidrogen pe care-l activează. Formează ușor aliaje.

Fierul (Fe) pur este un metal alb, lucios, de duritate relativ mică(4,5). Afinitatea fierului pentru oxigen este mare. În aer umed fierul rugineste trecând în oxihidroxid, FeO(OH) . În acizi diluați fierul se dizolvă ușor, degajând hidrogen și dând săruri feroase.

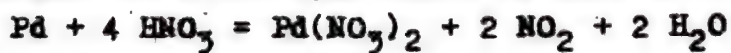
Tratat cu acizi concentrați, fierul arată adesea un fenomen de pasivitate. Nu este întrebuințat în stare pură, ci sub formă de aliaje cu carbonul, nichelul, cromul etc. În tehnica stomatologică se folosesc aliaje de oțel inoxidabile, de tip wiplă. Ele prezintă avantajul că sînt bine tolerate în gură, în același timp sînt foarte ieftine.

Nichelul(Ni) Nichelul este un metal alb cenușiu, lucios, relativ moale (3,8 în scara Mohs) rezistent și ductil.

Este feromagnetic, mai slab înșă decît fierul. Conduce relativ rău curentul electric (cca. 14% din conductibilitatea Ag).

Față de aer și apă, la temperatură mijlocie, nichelul arată o rezistență mult mai mare decît fierul. De asemenea este mai rezistent decît acest metal față de acizi diluați. Ni se dizolvă în HNO_3 diluat, în timp ce față de HNO_3 concentrat arată aceeași pasivitate ca și fierul. Față de halogeni și sulf, la temperatură ridicată, reacționează energic. Din cauza pasivității sale, Ni se utilizează pentru fabricarea de obiecte rezistente la coroziune (alait de multe ori cu cupru). Intră de asemenea în proporție de 1 - 38 % în compoziția aliajelor folosite în tehnica stomatologică, de tip crom-cobalt, conferind aliajului o mai bună ductibilitate.

Paladiul (Pd) Este un metal alb cenușiu, lucios, puțin ductil și puțin maleabil, greu fuzibil. Absoarbe cantități însemnate de hidrogen și oxigen. Se dizolvă, la cald, în acid azotic concentrat.



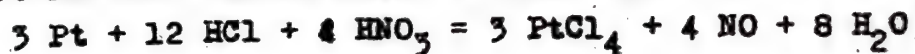
De asemenea Pd se dizolvă în H_2SO_4 conc. și în apă regală.

Paladiu nu are întrebuințare în stare pură, în schimb intră în compoziția unui număr de aliaje, alături de Au, Ag și uneori Pt. Paladiu intră în proporție de 25 % în aliajele cu Ag (numite PALLIAG) folosite în locul aliajelor cu Au. Adăugat chiar în cantități mici, deschide mult culoarea aliajelor de aur. Pd mărește maleabilitatea și ductibilitatea, ridicând în același timp duritatea și punctul de topire al aliajului de aur. Se utilizează la confecționarea instrumentelor chirurgicale în tehnica dentară.

Osmiu (Os). Este cel mai dur și mai fuzibil din metalele din familia platinei. Este un metal albastru care cristalizează ușor, și a cărui cristale zgîrie cuarțul.

Iridiu (Ir). Este un metal argintiu, foarte dur și rezistent la acțiunea agenților chimici, inclusiv apa regală. Deși este foarte dur, este totuși casant. Se aliază cu Au până la proporția de 25% pentru a forma aliaje foarte rezistente la îndoire. Adăugat aliajelor de aur, contribuie și la formarea unei cristalizări foarte fine.

Platina (Pt). Este un metal alb cenușiu, greu fuzibil, mai puțin dur ca paladiu, foarte maleabil și ductil. Absoarbe hidrogenul și oxigenul. Pt nu este atacată decât de apa regală.



Poate fi sudată prin încălzire la roșu și topită într-o flacără oxihidrogenică. Din cauza activității chimice foarte mici se folosește în construcția aparatelor electrice, a creuzetelor, în tehnica dentară și drept catalizator.

Încălzirea platinei în flacără reducătoare este interzisă deoarece în aceste condiții devine friabilă. Pentru a-i diminua maleabilitatea, se aliază cu cupru, iar pentru a-i crește rigiditatea la extrem, se aliază cu aurul și mai ales cu iridiu. Pt aliată cu aurul, mărește rezistența la ruptură și duritatea aliajului obținut, ridicând punctul de topire. Albește culoarea aurului și dă o mare rezistență lustrului lucrărilor protetice. Din platină pură se pot realiza coroane confecționate prin ștanțare precum și folii laminate foarte subțiri.

Aliajele sînt amestecuri omogene obținute prin topirea a două sau mai multe metale între ele; tot în această grupă se situează și produsele obținute din asocierea metalelor cu nemetalele: C, Si, B, P, As.

Între metalele care formează aliajul, pot avea loc chiar reacții chimice în urma cărora iau naștere compuși bine definiți (compuși intermetalici) ca de ex. AuZn , CuPt , Au_3Zn_5 , SnNa_4 etc.

De obicei, compușii intermetalici fac ca aliajul să devină casant.

În formarea aliajelor, se pot prezenta următoarele cazuri:

1. Cînd cele două metale sînt complet solubile, atît în stare solidă cît și în stare lichidă, formînd o serie continuă de soluții solide (serii izomorfe) așa cum este cazul aliajului Cu-Ni. Aliajul 20% Ni și 80% Cu, numit nichelină și aliajul cu 40% Ni și 60% Cu numit constantan, prezintă o rezistență electrică mare.

2. Metalele care se aliază sînt solubile în orice proporție în stare lichidă, iar în stare solidă sînt numai parțial solubile (Cu - Ag). Un caz și mai simplu este acela al aliajului Ag-Au care formează serii continue de soluții solide, în care curba lichidă coincide cu curba solidă. Soluțiile solide avînd aceeași compoziție cu topitura din care provin.

3. Metalele care se aliază sînt solubile în orice proporții în stare lichidă și complet insolubilă în stare solidă (Sn - Pb).

Majoritatea metalelor formează însă amestecuri omogene în stare topită, care la răcire se pot comporta în mod diferit.

a) Unele pot rămîne omogene și după solidificare și formează așa numitele soluții solide, care, privite la microscopul metalografic, se prezintă ca un conglomerat de cristale identice; aceasta este componenta ideală a aliajelor dentare.

b) La altele poate avea loc o separare în două sau mai multe faze solide, iar la microscopul metalografic apar mai multe feluri de cristalite, formate din metalele pure, soluții solide ale celor două metale și din combinații intermetalice.

În formarea aliajelor, diferitele metale, se pot amesteca

între ele în proporții variate, aliajele respective obținute prezentînd puncte de topire sau de solidificare diferite.

Dintre toate aliajele posibile însă, rezultate din amestecarea diverselor metale în proporții diferite, numai așa numitul „eutectic” reprezintă aliajul care posedă structura cea mai omogenă, prelucrîndu-se cel mai bine.

Prin eutectic se înțelege aliajul de o anumită compoziție, care la o anumită temperatură numită „temperatură eutectică”, se solidifică în întregime formînd o masă omogenă. Cînd proporția metalelor care se aliază nu este cea corespunzătoare eutecticului, solidificarea aliajului se face în etape, obținîndu-se un produs heterogen care prezintă desavantajii mari din punct de vedere a prelucrării mecanice. De cele mai multe ori, este necesar ca după solidificarea topiturii, să se supună aliajele obținute unor anumite tratamente termice care le imprimă proprietăți fizice și chimice deosebite.

Metalele care au tendința de a forma aliaje sînt metalele care fac parte din aceeași grupă sau subgrupă a sistemului periodic. Ex. Cu + Au, K + Rb, Au + Ag, Mo + W, Ni + Pd, As + Sb, sau metalele care fac parte din subgrupe apropiate Au + Ni, Au + Mn, Au + Pt, Ag + Pd, Cu + Ni.

Dintre aliajele folosite în tehnica stomatologică menționăm:

Aliajele de aur dentar. Aliajele aurului, se fac datorită faptului că aurul pur este prea moale și nu rezistă solicitărilor la care sînt supuse piesele protetice în timpul masticației.

Aurul se aliază cu diferite alte metale cu care formează soluții solide, omogene, îmbunătățindu-i calitățile mecanice. Astfel:

Aurul aliat cu Cupru dă aurul roșu

"	"	Ag	"	"	galben
"	"	Cu+Ag	"	"	gălbui
"	"	Pt	"	"	galben cenușiu
"	"	Pd+Pt	"	"	alb

Cantitatea de aur fin (pur) dintr-un aliaj se numește „titlu” și se poate exprima în două sisteme de referință; fie în carate, fie în g la mie. În sistemul de referință în care caratul este unitatea se pornește de la premiza că aurul fin (100% pur) are 24 carate.

În sistemul de apreciere a cantității de aur dintr-un aliaj

în grame la mie, se pornegte de la faptul că aurul pur are titlu 1000 ‰. Legătura între cele două sisteme de referință este:

Aur 24 carate = aur cu titlu 1000

"	22	"	=	"	"	916 (916 p Au 84 p Ag sau Cu)
"	20	"	=	"	"	833 (833 p Au 167 p Ag sau Cu)
"	18	"	=	"	"	750 (750 p Au 250 p Ag sau Cu)
"	16	"	=	"	"	666 (666 p Au 334 p Ag sau Cu)

Aurul cu titlul 666 (16 carate) și sub titlul 666 se întrebuintează numai pentru lucrări, adică lucrări cu caracter provizoriu.

Aliajul de aur cu titlul 916 (22 carate) se întrebuintează pentru piesele care cer o mare maleabilitate (confecționarea inelelor, coroanelor din două bucăți). Când cantitatea de Cu este mai mare aliajul are o culoare mai roșie și este mai dur; Ag în cantitate mai mare, conferă întregului aliaj o duritate mai scăzută și o culoare mai gălbuie.

Aliajul de aur cu titlul 833 (20 carate). Conține mai mult Cu decât Ag și din această cauză este un aliaj mai dur, indicat în special pentru turnarea diferitelor piese protetice (capace de coroane, coroane turnate, etc). Pentru a-i îmbunătăți și mai mult duritatea și elasticitatea acestui aliaj i se poate adăuga în proporție de 10 -12 ‰ Pt. Aliajul de aur platinat este indicat pentru confecționarea protezelor scheletate, corpuri de punte mai lungi, dispozitive corono-radiculare și coroane parțiale.

Aliajul de aur dentar cu titlul 750 (18 carate). Conține de obicei 85 părți Ag și 167 părți Cu (Cu conferă aliajului soliditate, rezistență și duritate și un grad mai mare de elasticitate). Pentru a-i îmbunătăți și mai mult elasticitatea și duritatea, se poate adăuga aliajului un procent de 10 + 12 ‰ Pt. Aliajul de aur platinat este indicat pentru confecționarea protezelor scheletate, coroane parțiale etc.

Aliajul de aur cu titlul 666 (16 carate) se utilizează numai pentru confecționarea diferitelor lucrări ortodontice cu caracter provizoriu. Pentru anumite piese speciale (știfturi) aliajul de aur poate conține și Iridiu ce-i conferă o mare duritate aliajului. Aliajele de aur dentar până la titlul 750 rezistă foarte bine la acțiunea corozivă a mediului bucal.

Aliajele de aur prezintă următoarele caracteristici:

- sînt foarte bine tolerate în cavitatea bucală, cu condiția ca aliajele să fie omogene;
- pot fi utilizate pentru confecționarea oricăror piese protetice, deoarece aurul are posibilitatea de a se alia cu diferite metale, obținându-se aliaje cu calități mecanice diferite;
- are o mare fluiditate în stare topită, și o contracție mică la răcire (maximum 1,5 %), aliajele de aur pătrund în cele mai fine detalii ale tiparului, realizându-se piese protetice fine și rezistente.

Lotul sau lipitura de aur a unei lucrări protetice se face cu aliaje speciale pentru topire denumite loturi. Condiția esențială a loturilor de aur este aceea de a se topi la un punct de topire inferior ($50 - 100^{\circ}\text{C}$) față de cel al aliajului din care sînt realizate elementele ce urmează să fie unite între ele și de a curge cu ușurință pe suprafața acestor piese. Această calitate se obține adăugînd aliajului destinat o cantitate de cositor și Zn care să scadă punctul de topire și Cd pentru a-i mări fluiditatea.

Aliajele de platină cu iridiu (Platină iridiată). Sînt aliaje extrem de dure, puțin maleabile, maleabilitatea scade proporțional cu cantitatea de iridiu aliată la platină. Proporția merge între 10 - 15 % putînd ajunge pînă la 20 %. Aliajul este alb strălucitor, fuzibil la o temperatură ce depășește 1800°C . Se sudează cu suduri de aur și platină sau cu aur fin.

Aliaje de Ag și metale prețioase. Sînt constituite dintr-un amestec de proporții variabile de Ag, Au, Pd și uneori Pt. Aliajele au o culoare albicioasă și în general nu se oxidează în mediul bucal, sau se oxidează foarte puțin.

Dintre aceste aliaje mai frecvent utilizate sînt aliajele Pd-Ag în proporție de 25 % Pd apărînd aliajul de acțiunea dăunătoare a sulfului, dar numai pentru temperatura cavității bucale. La temperaturi mai ridicate (200°C) Pd pur se combină cu sulful dînd produși care schimbă culoarea aliajului și-i scade rezistența.

În afară de Pd și Ag în aceste aliaje se mai adaugă: Au, în proporție de 2 - 15 %, pentru a mări rezistența aliajului față de acțiunea corozivă a mediului bucal și pentru a mări fluiditatea

aliajului topit; Cu 7 - 9 % pentru a coborî punctul de topire și pentru a mări duritatea și elasticitatea aliajului, permițînd totodată ca prin tratamente termice să poată fi îmbunătățite calitățile chimice ale aliajului. Mai intră microprocente de Ni, Cr, Co, Mn, Cd, Mg, pentru a îmbunătăți calitățile mecanice ale aliajului. Pentru a mări rezistența la rupere aliajele de Ag- Pd mai conțin Pt 1 - 2 %. Aliajele de Ag- Pd au calități foarte asemănătoare aliajelor de aur, putîndu-se executa aceeași gamă de lucrări protetice.

Aliajele de Ag - Pd prezintă următoarele caractere:

- corect prelucrate, sînt bine tolerate în cavitatea bucală;
- sînt mai ieftine și mai economice decît aliajele de aur, avînd o greutate specifică mai mică;

- au condiții de prelucrare diferite de a celorlalte aliaje, condiții de care trebuie să se țină neapărat seama.

Aliajele de Ag - Pd sînt puse în comerț sub diferite denumiri: Palligg, Pallor, Palorag, Ergo, Alba.

Aliaje din Ag și metale comune. În care Ag rămîne ca metal de calitate, la care se încorporează Al, Cd, cositor, Bi, pentru a remedia deficiențele Ag ca material de proteze. Acestea își găsesc utilizarea doar ca material pentru demonstrații. În general sînt aliaje avînd culoare albă, nemaleabile, neductile, cu densitatea de două ori mai scăzută decît a Au, greu sudabile, cu punct de fuziune în jur de 900°C.

Aliaje din metale comune.

a) Aliaje pe bază de Cu: bronzurile și alamele speciale

b) Aliajele pe bază de Fe : oțeluri inoxidabile

c) Aliaje pe bază de Cr- Co : Witalium, Remanit.

Au întrebuintare în tehnica de ortopedie stomatologică.

a) Aliajele pe bază de Cu sînt aliaje binare în care agentul dominant este Cu. Bronzurile sînt aliajele dintre Cu și cositor, iar alamele sînt aliaje între Cu și Zn. În aliajele de Cu și cositor este asociat și Al, în acest caz avem de-a face cu bronz de aluminiu; la un aliaj de Cu și Zn dacă se încorporează Ni obținem un aliaj de Cu- Ni (mallechort). Unele din aceste aliaje, (bronzurile) ar poseda calități suficiente (tenacitate, duritate, rezistență) pentru a li

se putea de multiple întrebuințări în tehnica de ortopedie stomatologică; însă aspectul neplăcut și în special ușurința de a forma cupluri electrolitice, le fac aproape inutilizabile. Placarea cu un strat gros de Au pe cale galvanică, ar putea face să dispară aceste defecte, făcându-le apte pentru a înlocui metalele nobile.

b) Aliaje de Fe. Fierul are rol dominant formînd aliaje binare și aliaje complexe. În aliajele binare se asociază C cu Fe obținînd oțelurile; dacă această proporție depășește 1,8 % C obținem fonta. Oțelurile pot fi ordinare (Fe + C) și speciale (binare, terțiare sau complexe) în care pot interveni și alte metale: Ni, Cr, Mn, W, Mo, V sau Si în proporții variabile. Oțelurile speciale complexe, numite oțeluri inoxidabile, de ex. tip Wiplă, sînt bine tolerate în cavitatea bucală. Trebuie precizat, că pentru oțelurile inoxidabile întrebuințate în stomatologia ortopedică, este necesar să se folosească numai fierul de tip gama, fără proprietăți magnetice.

Oțelul de tip Wiplă este un oțel inoxidabil, de culoarea platinei care conține 0,07 % C, 18 % Cr, 8 % Ni, microprocente de Mn, Mo, Nb, Si, Ti, Tantal, în rest Fe gama. Cromul conferă aliajului caracterul dur, pasivitate față de acțiunea oxigenului, deci inoxidabilitate, Ni mărește maleabilitatea și rezistența aliajului. Temperatura de topire a aliajului de tip Wiplă este în jur de 1400°C. Greutatea specifică 7,25 - 7,85, duritatea Brinell 160 Kg/mm². Aceste aliaje au o contracție mare la răcire (2,5 %), vîscozitate încă destul de mare în stare topită de aceea, nu se folosesc pentru turnări de precizie. Un alt neajuns al aliajului de oțel inoxidabil, constă în faptul că diferitele părți ale protezei nu se pot lipi cu un aliaj asemănător compoziției Wiplei. Aliajul obișnuit pentru topitură 25 - 30 % Ag se topește în jur de 700 - 800°C, temperatură la care Cr și Fe din Wiplă se pot combina chimic cu C, dînd carbură de Fe și Cr.

Se pot întrebuința ca material pentru confecționarea coroanelor ștanțate și a plăcilor ștanțate.

Caracterele aliajului tip Wiplă: sînt bine tolerate în cavitatea bucală, sînt foarte ieftine, se prelucrează destul de ușor (mai greu de cit aliajele de Au), au un coeficient mare de contracție cînd trec din stare lichidă în stare solidă (2,5 %), în stare topită nu sînt

suficient de fluide pentru a pătrunde cu ușurință în porțiunile foarte subțiri ale tiparului; din cauza coeficientului mare în contracție și a viscozității crescute în stare topită, nu se pot realiza turnări de precizie.

Se pot întrebuința ca material pentru confecționarea coroanelor ștanțate, a corpurilor de punte, croșetelor și a plăcilor ștanțate. Sfirma de Wiplă are o elasticitate corespunzătoare pentru a se confecționa creșete de ancoraj elastic; din cauză că nu există un aliaj de lipitură corespunzător, lipitura constituie totdeauna punctul slab al lucrărilor protetice confecționate din Wiplă. Au de asemenea un coeficient de rezistență la abraziune foarte ridicat, ceea ce în multe cazuri este un dezavantaj.

c) Aliaje inoxidabile cu Cr-Co.

Compoziția aliajelor crom-cobalt:

Cr 15 - 30%	Mo 5 - 18%	Mg max. 5 %
Co 1 - 64%	Si 1 - 4 %	W 4 %
Ni 4 - 55%	C 0,2-0,4 %	Al 7 %
		Be 2 %

Elementele de bază sînt: Co și Mo care măresc duritatea și rezistența aliajului; Cr conferă pasivitate față de oxigen; Mn și Al măresc fluiditatea aliajului în stare topită; Be coboară punctul de topire, contribuind la formarea unor cristale fine și la creșterea rezistenței la rupere.

Caracterele aliajelor de crom-cobalt: sînt perfect inoxidabile, rezistente la acțiunea celor mai puternici oxizi, au puncte de topire între 1300 - 1500°C fiind foarte fluide în stare topită, au o mare duritate 180 - 340 Kg/mm² (după Brinell) de aceea sînt foarte greu de prelucrat prin șlefuire. Duritatea mare a aliajelor de Cr-Co, la care se adaugă și elasticitatea, mai mare decît a aliajelor de Au, permit confecționarea unor piese protetice fine și rezistente, așa cum sînt protezele scheletate.

Aliajele de Cr-Co sînt atacate de Cl și de aceea nu trebuie să se folosească produse cu clor (de ex. HCl) pentru curățirea de oxizi a protezelor metalice.

PORTELANUL DENTAR

Masele ceramice care se folosesc în practica dentară, trebuie să aibă calități deosebite, pentru a oferi lucrărilor o suprafață densă, netedă și strălucitoare.

Pentru confecționarea protezelor fixe, porțelanul rămâne elementul fizionomic care întrunește cele mai multe calități. Elementul principal al unui porțelan, de orice tip este feldspatul.

Feldspatul este un alumino-silicat de $K(K_2OAl_2O_3 \cdot 6SiO_2)$.

Prin fluiditatea sa, are o acțiune lichefiantă asupra maselor de ceramică, de unde și-a căpătat numele de fondant. Feldspatul oferă porțelanului un plus de rezistență prin umplerea spațiilor interstițiale, ceea ce duce la obținerea unui porțelan dur. Pe lângă aceasta, el dă porțelanului o fuzibilitate accentuată și o transluciditate marcată. Feldspatul nu are punct net de topire, dar începe să se înmuie la aproximativ $1100^{\circ}C$. La $1300^{\circ}C$ devine viscos. Feldspatul trece prin mai multe faze de preparare, începând cu fărâmițarea brută, îndepărtarea impurităților, fărâmițarea fină, curățirea cu magneți etc.

Un alt component al porțelanului este cuarțul, un bioxid de $SiSiO_2$ cristalin, cu punct de topire de aproximativ $1700^{\circ}C$.

Cuarțul în masa ceramică, are rolul de a crește volumul la temperaturi înalte, acționând astfel în sens contrar componentelor argiloase, care determină scăderea volumului pe măsură ce crește temperatura.

În compoziția porțelanurilor dentare mai intră și caolinul silicat bazic de Al cu compoziția $Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$, care în natură se găsește atât în formă cristalină cât și amorfă. Se topește la $1800^{\circ}C$; amestecat cu apa, caolinul formează o pastă ușor maleabilă.

În final, masa dento-ceramică rezultă din combinarea particulelor de; cuarț 10 -25 %, feldspat 70 -80 %, caolin 2 -3 % și fondanți (care micșorează punctul de topire al amestecului) ca: borax, carbonați de Na , K sau de Ca . Se mai adaugă și oxizi metalici sau metale pentru obținerea culorilor dorite. Fierul pentru culoarea roșie, Cr pentru verde, Co pentru albastru, Ir pentru negru, Ni pentru cenușiu, Au pentru purpuriu, Zn pentru alb, Ti pentru galben-maron



Nuanța unei anumite culori depinde de cantitatea de oxid, dar și de modul de ardere, dacă se face în vacuum sau în atmosferă.

La masele dento-ceramice se mai adaugă și substanțe organice ca: amidon, dextrină, zahăr, substanțe care prin înmuierea în apă, determină adeziunea particulelor unele de altele, oferind posibilitatea de modelare. Aceste substanțe organice determină proprietatea masei dento-ceramice de a nu se destrăma după uscare. La temperaturi mari de ardere a porțelanului, substanțele organice ard fără a lăsa reziduuri.

În funcție de utilizare, porțelanul dentar este de trei feluri:

- a) porțelan folosit pentru confecționarea dinților artificiali
- b) porțelan folosit pentru confecționarea coroanelor dentare și incrustațiilor;
- c) porțelan folosit pentru metalo-ceramică.

Compoziția chimică a unor porțelanuri dentare după J.NALLY

Tip de porțelan	Caolin %	Cuarț %	Feld- spat %	Na_2CO_3 %	Borax %	CaCO_3 %	K_2CO_3 %
A	4	15	81	-	-	-	-
B	-	29	61	2	1	5	2
C	-	12	60	8	11	1	5

Tipul A, corespunde celui utilizat pentru confecționat dinți artificiali, iar tipul B și C corespunde porțelanului folosit pentru coroane și incrustații.

Porțelanul de tip A, cuprinde numai feldspat, cuarț și caolin. Acesta din urmă, conferă materialului capacitatea de a se mola în timpul prelucrării. Porțelanul dentar cu asemenea constituție, are punct de topire ridicat (cca. 1300°C); celelalte au puncte de topire mai joase, deoarece în loc de caolin cuprind borax, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CaCO_3 , care au capacitatea de a scădea punctul de fuziune (fondanți).

Conform punctelor de topire, porțelanurile dentare se subîmpart în trei categorii:

- cu punct de topire ridicat: $1315 - 1370^\circ\text{C}$
- cu punct de topire mediu: $1090 - 1260^\circ\text{C}$
- cu punct de topire inferior: $870 - 1065^\circ\text{C}$

Porțelanul cu temperatură de topire înaltă este indicat în deosebi pentru reconstituiri importante, datorită translucidității, rezistenței, capacității de a păstra în timpul arderii toate detaliile morfologice ale modelajului.

Porțelanul cu punct de topire mijlociu este mai omogen, are o contracție mai redusă. Este indicat pentru coroane fizionomice și proteze fine fizionomice. În general, porțelanul cu punct de topire mediu, se topește la aceeași temperatură cu aliajele de aur dentar.

Porțelanurile cu puncte de topire joase, sînt ușor poroase și se alterează destul de rapid, mai ales dacă se glefuiesc. Culoarea se alterează tinzînd să devină cenușie și în plus, sufăr în timpul arderii o retracție foarte mare și rămîn fragile. Nu pot fi utilizate pentru reconstituiri importante, rămînînd să servească pentru mici corectări la fațetele sau coroanele artificiale din porțelan.

Proprietățile porțelanului dentar. Un bun porțelan, trebuie să fie translucid, cît mai asemănător cu al dinților naturali.

Modulul de rupătură al porțelanului dentar, variază între 260 Kg/cm^2 și 700 Kg/cm^2 , depinzînd de compoziția, de tehnica folosită în scoaterea apei la condensare și de arderea materialului.

Forța de compresiune a porțelanului dentar este de aproximativ 3.350 Kg/cm^2 .

Coefficientul termic de dilatare este cuprins între $6,4 \cdot 10^{-6}$ și $7,8 \cdot 10^{-6}/1^\circ$; foarte apropiat de al dinților naturali.

Solubilitatea (după pulverizare) este: 0,1 - 0,3 % în acid acetic 4 %. Porțelanurile cu punct de topire mai mari sînt mai puțin solubile.

Calitățile și defectele porțelanului dentar. Porțelanul bine ars în faza de lucru, este perfect tolerat de țesuturile moi și dure ale cavității bucale. Din punct de vedere chimic, fiind neutru, nu are nici o influență asupra organului pulpar, nu este solubilizat și nici nu reacționează chimic cu lichidele din cavitatea bucală.

Porțelanul dentar fiind un bun izolant termic, nu transmite organului pulpar diferențele de temperatură la care este supus mediul bucal. Are o transluciditate perfect asemănătoare dinților

naturali și nu-și schimbă culoarea inițială. Este rezistent la abraziune, ceea ce uneori este un defect, când dentiția naturală suferă un proces marcat de abraziune.

CIMENTURI DENTARE

Cu termenul de „cimenturi dentare” se desemnează compuşii chimici rezultați din amestecul unei pulberi (compuşii minerali sau organici) și a unui lichid (acid fosforic și diverși fosfați minerali) a căror combinație simultană, formează o masă plastică care se întărește mai mult sau mai puțin rapid, într-un proces de cristalizare. Această masă introdusă în cavitate și modelată corespunzător înainte de durificarea sa, realizează obturația și reconstrucția dintelui.

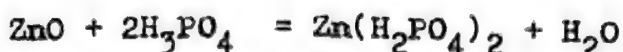
În funcție de compoziția chimică, cimenturile dentare se subîmpart în următoarele categorii:

- a) cimenturi cu fosfat de Zn
- b) cimenturi cu fosfat de Cu
- c) cimenturi cu silicați
- d) cimenturi cu silico-fosfați
- e) cimenturi cu oxid de Zn
- f) cimenturi cu hidroxid de Ca

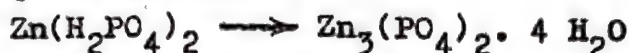
a) Cimenturi cu fosfat de Zn . Sînt compuse dintr-o pulbere foarte fin granulată, infuzibilă, insolubilă, insipidă și inodoră formată din: ZnO - 90 %, MgO - 8 % și SiO_2 - 2 %. Întregul amestec de oxizi, este suplimentat ulterior cu cantități foarte mici (sub 1%) din diferiți alți oxizi metalici: BaO , Bi_2O_3 , CaO , Al_2O_3 , Rb_2O , Cu_2O , CuO și săruri: $BaSO_4$, $CuSiO_3$, Cu_2I_2 . Unii din acești compuşii, măresc rezistența materialului (Bi_2O_3 , MgO); alții măresc timpul de priză (BaO) iar compuşii cuprului conferă nuanțe diferite (Cu_2O - roșu, $CuSiO_3$ - verde) și au acțiune bacteriostatică.

Amestecul pentru obținerea cimentului se realizează prin tratarea pulberii cu un lichid specific care conține acid fosforic liber (aproximativ 40%), fosfați de aluminiu dizolvați în acid fosforic și apă (aproximativ 50%).

În momentul amestecării pulberii cu lichidul are loc reacția:



Fosfatul primar de Zn format, este plastic și se mulează ușor în cavitatea dentară. În timp relativ scurt are loc transformarea fosfatului primar (acid) de zinc în fosfat terțiar (neutru) de zinc, hidratat și cristalizat.



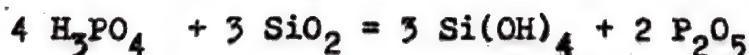
Aceasta apare sub formă de microcristale care inițiază cristalizarea întregii mase de fosfat de zinc. Concomitent cu întărirea și cristalizarea, aciditatea inițială relativ mare (pH aprox.2) a cimentului cu fosfat acid de zinc scade până la neutralitate (pH aprox.7), reacția corespunzătoare mediului bucal.

b) Cimenturi cu fosfat de cupru. Acestea sînt similare cu cimenturile cu fosfat de zinc; în special lichidul de amestec. Pulberea cuprinde diverși oxizi de cupru și oxizi de zinc. Sînt închise la culoare, de aceea sînt folosite pentru obturații la dinții temporari la copii. Priza cimentului cu fosfat de cupru se face în prezența salivei.

c) Cimenturi cu silicați. Aceste cimenturi se prepară prin topirea la cca. 1400°C a următorului amestec de oxizi și săruri: SiO_2 50%, Al_2O_3 20%, CaO 15%, Na_2CO_3 , NaF , CuF_2 , $\text{AlF}_3 \cdot 3\text{NaF}$ 10% (fluorurile au rol de fondanți, scăzînd punctul de topire), Na_3PO_4 5%.

Masa fierbinte obținută prin topire se toarnă în apă rece și după răcire, se macină foarte fin. Se mai adaugă oxizi metalici pentru obținerea unor nuanțe și pentru mărirea rezistenței materialului. Lichidul este constituit dintr-o soluție de H_3PO_4 42%, $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ 8%, AlPO_4 10%, H_2O 40%.

În momentul amestecării pulberii cu lichidul, are loc o reacție între H_3PO_4 și SiO_2 , cu formare de acid ortosilicic.



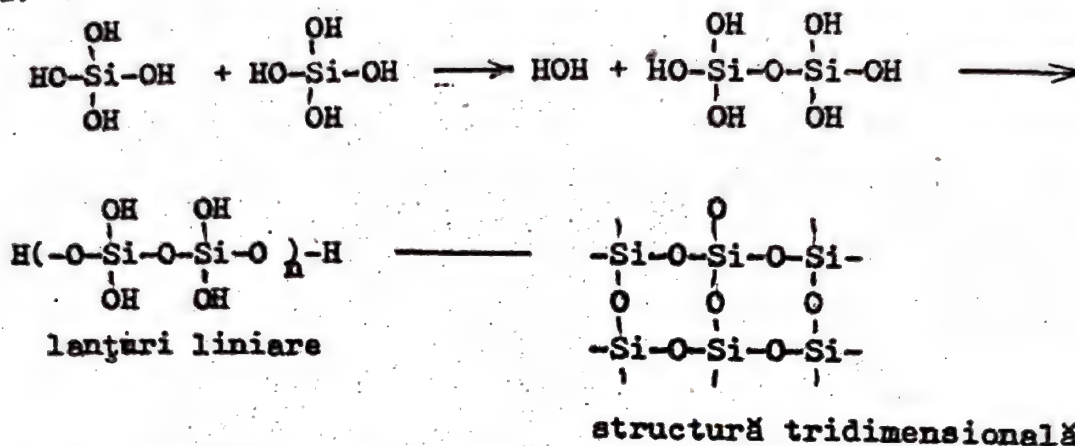
Pentoxidul de fosfor format, reacționează cu apa din compoziția lichidului de amestec și reface acidul fosforic;



Acidul fosforic, reacționează cu oxizii metalici din pulbere, formîndu-se diverși fosfați. Pe de altă parte, acidul silicic format sub formă de gel, suferă policondensare și deshidratare, transfor-



întreându-se într-o rețea tridimensională de acid silicic polimerizat, solid.



În ochiurile acestei rețele se includ ceilalți componenți ai cimentului care în final, iau un aspect translucid.

Caracteristicile fundamentale ale cimenturilor de silicat sînt reprezentate de transparența lor, care permite execuția de obturații estetice și de o bună rezistență mecanică, care le conferă durabilitate.

d) Cimenturi cu silico-fosfați de Zn. Pulberea se obține prin calcinarea unui amestec de oxizi și săruri:

SiO_2 45%	sau SiO_2 38%	Na_3PO_4 8%	sau $\text{NaF} \cdot \text{CaF}_2$ 14%
Al_2O_3 33%	sau Al_2O_3 20%	Na_2CO_3 2%	sau Na_3PO_4 8%
CaO 12%	sau ZnO 10%		

Lichidul de amestec este asemănător celui de la cimenturile cu silicați. La amestecarea pulberii cu lichidul, au loc reacțiile ca și în cazul cimenturilor cu silicați de Zn. Cimenturile cu silico-fosfați de Zn sînt mai puțin casante decît tipurile precedente, dar reacționează cu H_2S și se dezagregă ușor.

e) Cimenturi cu oxid de Zn. Este constituit dintr-o pulbere de oxid de zinc obținută prin calcinarea la 300°C a carbonatului sau nitratului de Zn. La aceasta se mai adaugă acetat de Zn sau sulfat de Zn și pulberi de rășină.

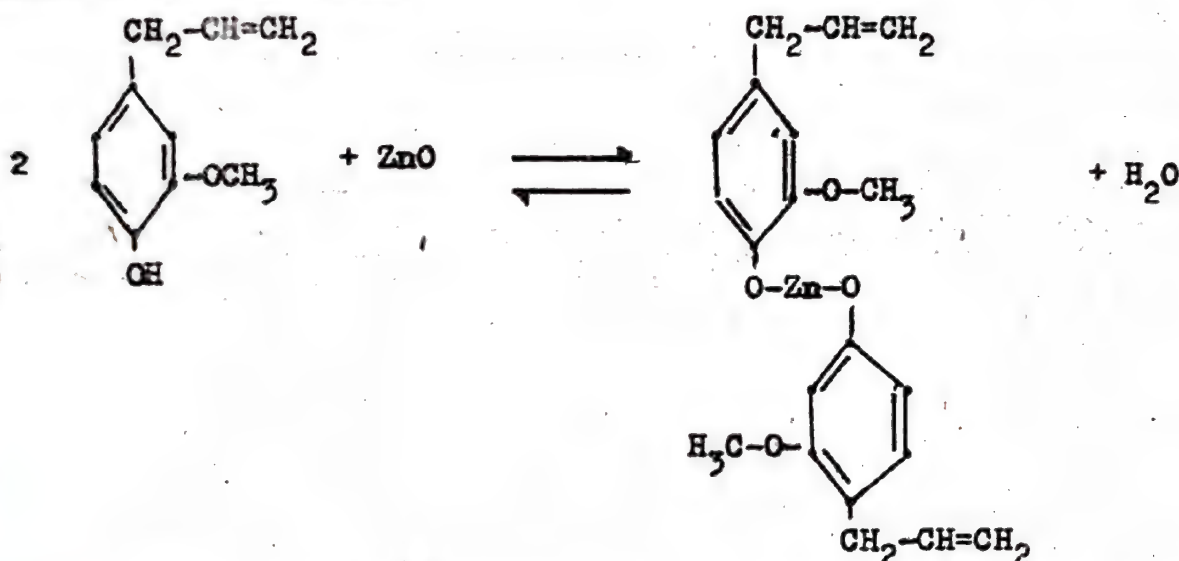
Lichidul de amestec poate avea diverse compoziții:

I { eugenol 85 %
ulei de măs-
line 15 %

II { eugenol 60 %
balsam Canada 30 %
balsam Peru 10 %

III { eugenol 15 %
gumă arabică 10 %
alcool 10 %
H₂O dist. 65 %

Reacția care are loc în momentul amestecării pulberii cu lichidul este următoarea:



Reacția este reversibilă, deci se poate desface ușor în eugenol și ZnO, ceea ce imprimă cimentului o rezistență mică.

Întărirea acestui ciment se face lent și chiar în prezența umidității. Se folosește foarte mult ca material pentru obturații provizorii ale cavitațiilor, mai ales ale cavitațiilor carioase profunde, în virtutea acțiunii sale analgezice și stimulante asupra pulpei. Este un material bun pentru protecția pansamentelor temporare.

f) Cimenturi cu hidroxid de Ca. Pulberea de Ca(OH)₂ se obține din var nestins; se mai adaugă CaCl₂ sau NaHCO₃.

Lichidul poate fi H₂O distilată sau soluție de rășini naturale sau sintetice. Acestea, au rezistență scăzută și sînt folosite ca cimenturi protectoare. De asemenea, au capacitatea de a accelera formarea dentinei secundare peste pulpa expusă în timpul obturației.

Se folosesc la căptugirea cavității dintelui înainte de aplicarea cimenturilor de obturație definitivă.

AMALGAME

Se definește prin termenul de „amalgam”, amestecul unuia sau mai multor metale cu Hg.

În stomatologie se utilizează amalgame constituite dintr-un aliaj de două, trei, patru metale care intră în combinație cu Hg în anumite proporții.

Amalgamele dentare trebuie să cuprindă următoarele procente maxime sau minime de metale:

Compoziția aliajelor pentru amalgame dentare

Componentul	media %	Limite
Argint	69,4	66,7 - 74,5
Staniu	26,2	25,3 - 27
Cupru	3,6	0,0 - 6,0
Zinc	0,8	0,0 - 1,9

Unele amalgame mai conțin și mici cantități de metale nobile (Au sau Pt în proporție de 1 - 2 %), fiind denumite „amalgame de aur” sau „amalgame de platină”, care de fapt nu sînt cu nimic superioare amalgamelor lipsite de aceste metale nobile.

Argintul dă amalgamului durabilitate și stabilitatea volumului.

Staniul are proprietatea de a face plastic amalgamul, dată fiind puternica sa afinitate cu mercurul. O cantitate excesivă, face totuși amalgamul friabil.

Cuprul accentuează rezistența amalgamului. Zincul mărește rezistența amalgamului și îi dă mai mult luciu. Mercurul trebuie să fie chimic pur și trebuie adăugat la amalgam într-o cantitate variabilă de la 1 - 30 g pentru fiecare gram de aliaj.

Amalgamele complexe se întrebuintează în special ca material de obturație definitivă la molar și premolar datorită următoarelor motive:

- plasticității și ușurinței de manipulare ce permit plasarea în cavități de acces dificil;
- rezistenței chimice și stabilității în mediul bucal;
- rezistenței mecanice la forțele masticatorii și volumului constant.

MATERIALE PLASTICE DE SINTEZA FOLOSITE IN TEHNICA
STOMATOLOGICA

Prin definiție, masele plastice sînt componente nemetalice produse sintetic (din componente organice), ce pot fi modelate în diverse forme și apoi întărite pentru uzul comercial.

Deși cunoscute de mult, reacțiile de polimerizare și condensare, de abia în 1931 apar primele substanțe sintetice, capabile să realizeze piese protetice stabile în cavitatea bucală și cu o culoare corespunzătoare.

Fundamentarea științifică a noțiunii de „macromoleculă” a fost făcută de H. Staudinger în 1925 - 1930 pentru care a luat premiul Nobel, punîndu-se în felul acesta bazele științifice ale chimiei macromoleculare.

Formarea compuşilor macromoleculari avînd loc pe căi diferite, conduce la o alcătuire deosebită a macromoleculelor.

Din acest punct de vedere, aceşti compuşii pot avea moleculele cu o structură regulată sau cu una neregulată. Compuşii macromoleculari au greutatea moleculară cuprinsă între cîinci mii și cîteva milioane, în moleculele lor intrînd multe sute de atomi.

Numărul „n” de unități structurale, se numește grad de polimerizare al compusului respectiv. Notînd cu „m” masa relativă a verigii elementare și cu „M” masa moleculară relativă a macromoleculei respective, putem scrie că: $M = m \cdot n$, iar gradul de polimerizare n este dat de relația:

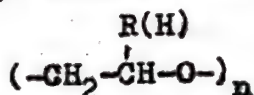
$$n = \frac{M}{m}$$

În alți compuşii macromoleculari, dimpotrivă, macromoleculele nu au o structură regulată și nu se poate recunoaște existența unor unități structurale care să se repete. Ele au o constituție mult mai complexă.

Clasificarea compuşilor macromoleculari poate fi făcută din diferite puncte de vedere. După originea lor, compuşii macromoleculari pot fi împărțiți în naturali și sintetici. Printre compuşii macromoleculari naturali avem: gutaperca, agar-agarul, albuminele, cauciucul natural și silicații. Ca derivați din substanțe naturale avem celuloidul și galalitul.

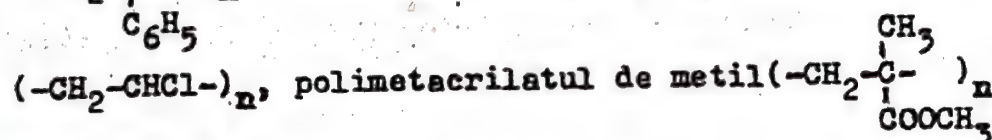
Dintre compuşii macromoleculari sintetici, fac parte cauciucurile sintetice şi masele plastice.

După natura atomilor din catena lor principală, se deosebesc compuşii macromoleculari cu lanţ principal format din atomi identici; de ex. polimeri cu carbocatenă $-C-C-C-C-$ ca în polietilenă, şi compuşii macromoleculari cu lanţ principal format din două sau mai multe elemente, numiţi polimeri cu heterocatenă ca în polioxiетенă şi derivaţii ei



După proprietăţile fizico-mecanice compuşii macromoleculari se împart în: plastomeri, elastomeri şi fibre sintetice.

Plastomerii au proprietatea de a se deforma ireversibil sub acţiunea unei forţe exterioare, fără a se rupe. De ex. polistirenul $(-CH_2-\underset{\substack{| \\ C_6H_5}}{CH}-)_n$, polietena $(-CH_2-CH_2-)_n$, policlorura de vinil



Elastomerii sînt elastici, deformîndu-se reversibil sub acţiunea unor forţe; de ex. cauciucurile sintetice de tipul butadienei $(-CH_2-CH=CH-CH_2-)_n$; poliacrilaţii $(-CH_2-\underset{\substack{| \\ COOH}}{CH}-)_n$

Fibrele sintetice prezintă un ansamblu de proprietăţi fizico-chimice, de ex. fibrele poliamidice: $H-(-NH-R-NH-CO-R'-CO-)_n-OH$.

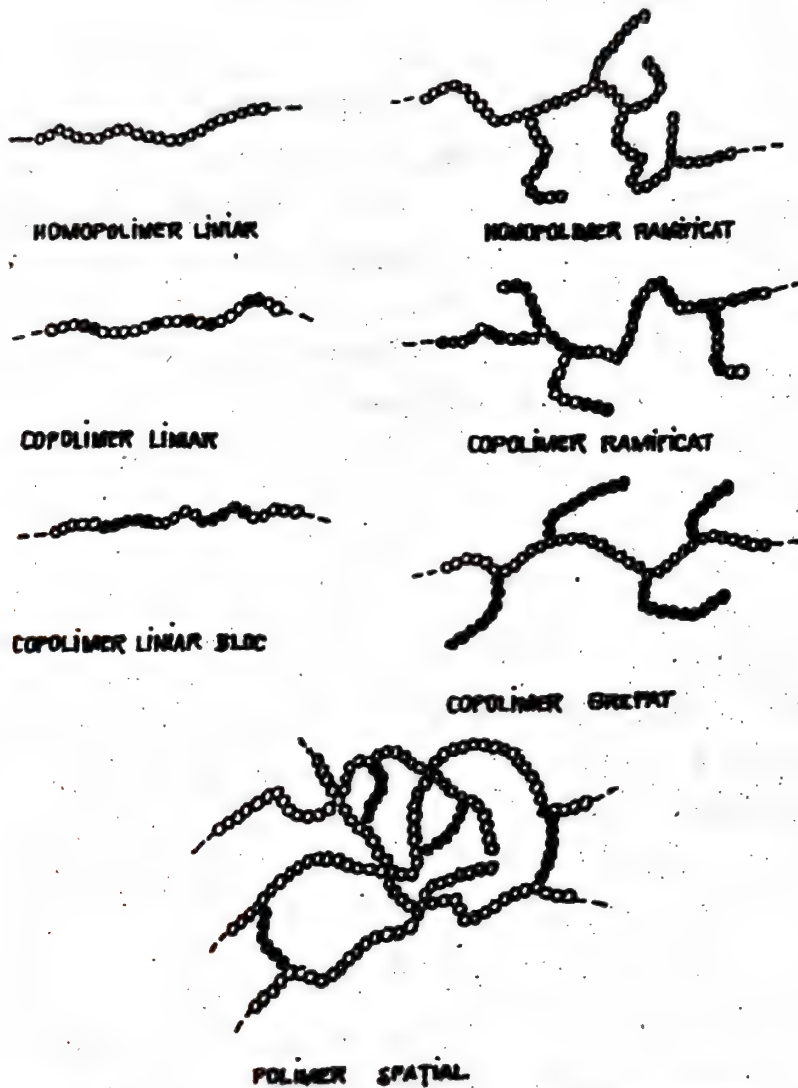
După tehnologia de prelucrare polimerii pot fi: termoplastici în categoria cărora intră polimeri ce pot fi plastificaţi cu ajutorul temperaturii şi care îşi recapătă proprietăţile iniţiale după prelucrare, procesul putînd fi repetat şi polimeri termorezistenţi din care fac parte masele plastice care nu pot fi plastificate cu ajutorul temperaturii sau care îşi schimbă structura după tratamente termice.

În general aceşti polimeri au o structură spaţială, iar limita între punctul de fuziune şi cel de plastifiere este foarte apropiată. Exemple de astfel de materiale utilizate pentru baza protezelor dentare avem: vulcanitul, fenolformaldehida, polimerii înalţi spaţiali de tipul poly(metilmatacrilatului).

Aceşti polimeri au o mare stabilitate chimică şi proprietăţi

mecanice și biologice superioare față de polimerii termoplastici.

După structura lanțurilor macromoleculare în spațiu, polimerii se pot clasifica în: liniari, ramificați sau reticulați și spațiali.



MORFOLOGIA POLIMERILOR UTILIZAȚI ÎN STOMATOLOGIE

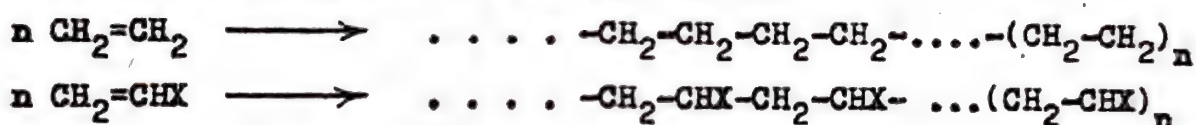
Prepararea polimerilor. Monomerii pot fi preparați printr-un număr variat de metode care depind de: prețul de cost, tehnologie, plecându-se de la petrol sau derivații acestuia.

Procedeele de sinteză se pot clasifica în metode de polimerizare și de policondensare.

Polimerizarea este o reacție de combinare a unui mare număr

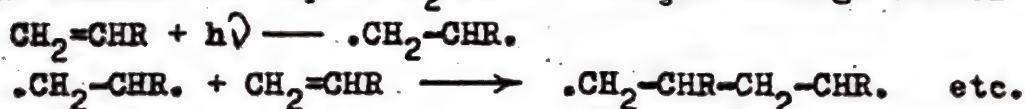
de molecule cu masă moleculară relativ mică, din care rezultă o substanță cu masă moleculară relativ mare. În molecula acestei substanțe noi, numită macromoleculară, se repetă molecula cu masă mică numită monomer de un mare număr de ori. O reacție de polimerizare se poate exprima prin: $nM = (M)_n$, unde M = monomerul; n = gradul de polimerizare și $(M)_n$ = polimerul.

Compoziția procentuală a polimerului este aceeași ca și a monomerului, de asemeni și formula chimică elementară. Înșugirea de a polimeriza este proprie etilenei și derivaților săi; s-a făcut constatarea că nu toți compuşii cu dublă legătură etilenică sînt capabili de a polimeriza. Printre compuşii ce pot fi folosiți pentru polimerizare sînt; etilena, stirenul, clorura de vinil, tetrafluor-etilena, acetatul de vinil, acidul metacrilic, esterul metacrilic, amida sau nitrilul acidului metacrilic. De ex.:

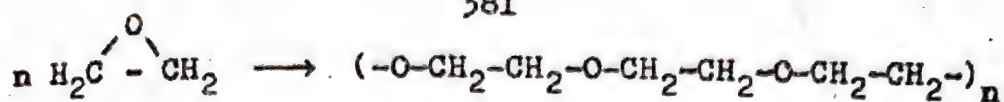


în care X poate fi clor, radical fenil etc.

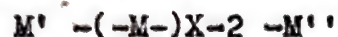
Polimerizarea prin reacție în lanț se desfășoară prin reacții înlanțuite, inițiate adesea de radicali liberi formați din monomeri sub acțiunea căldurii sau a radiațiilor luminoase. În aceste tipuri de reacție nu rezultă produși secundari ca H_2O , HCl etc. Prin asemenea mecanism se polimerizează substanțele care au în moleculă un radical vinilic de tipul $\text{CH}_2=\text{CHR}$. Reacția decurge astfel:



Din cauza desfacerii dublelor legături, macromoleculele rezultate din polimerizarea compuşilor cu o singură dublă legătură sînt saturate; iar cînd se polimerizează prin același mecanism, monomeri cu mai multe duble legături, polimerii rezultați au un grad de nesaturare mai mic. Polimerizarea în lanț o suferă și unele substanțe care cuprind în moleculă cicluri saturate ce conțin heteroatomi. În aceste cazuri se rupe ciclul. De ex. epoxizii de felul oxidului de etenă se polimerizează astfel:



Prin acest mecanism se pot polimeriza numai compușii heterocicli cu cicluri mai mici de cinci atomi și mai mari decât șapte atomi. Reacțiile care au loc la polimerizarea în lanț, sînt exoterme, degajînd o cantitate considerabilă de căldură. Mecanismul de formare a polimerului liniar, în care unitățile structurale sînt legate una de alta în secvență liniară, poate fi formulat:

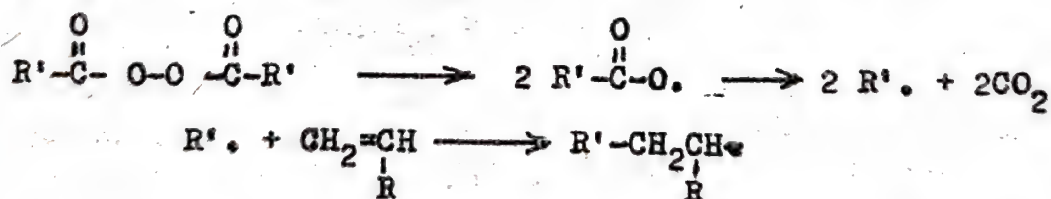


în care M = monomer și X = grad de polimerizare. Unitățile terminale M' și M'' ; cu excepția acestora din urmă, toate unitățile structurale trebuie să fie bivalente. Dacă unitățile structurale ale polimerului se leagă astfel încît să formeze un polimer neliniar sau ramificat, în acest tip de polimer, unele unități structurale trebuie să posedă o valență superioară lui doi.

Activitatea inițială a moleculelor de monomer se poate realiza cu lumină ultravioletă sau alte radiații activante, căldură, transfer de energie, de la un alt compus activat.

Stadiile polimerizării. Reacția se produce în patru stadii:

a) reacția de inițiere, care constă în ruperea dublelor legături și formarea radicalilor liberi cu ajutorul temperaturii, catalizatorilor, radiațiilor ultraviolete etc. Un accelerator folosit adesea este radicalul peroxidului de benzoil obținut prin descompunerea sa la 50 - 100°C.



În stomatologie, masele plastice folosite ca bază pentru protezele dentare, au în structura lor următorii acceleratori pentru favorizarea producerii radicalilor liberi: amine terțiare, acid sulfonic sau dimetil-paratoluidină.

b) reacția de propagare are loc prin mecanismul de activare în lanț a monomerilor și necesită uneori 5000 - 8000 cal/mol. și decurge cu viteză considerabilă. Teoretic reacția în lanț poate continua odată cu creșterea temperaturii, pînă cînd toți monomerii

sînt transformați în polimeri

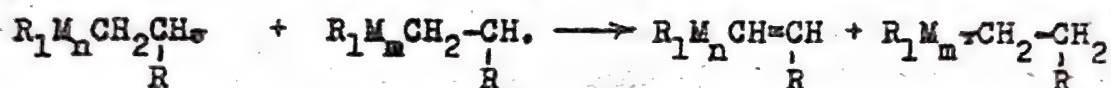


c) Reacția de întrerupere. Lanțul de reacții se poate termina (încheia) fie prin cuplare directă, fie prin trecerea unui atom de hidrogen de la o catenă aflată în faza de dezvoltare, la alta.

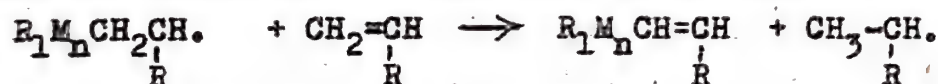
- Prin cuplarea directă, dacă $\text{R}_1\text{M}_n \cdot$ = polimer de n monomeri și $\text{R}_1\text{M}_m \cdot$ = polimer de m monomeri, $\text{R}_1\text{M}_n \cdot + \cdot\text{M}_m\text{R}_1 \longrightarrow \text{R}_1\text{M}_{n+m}$

cu alte cuvinte, ambele molecule au devenit desactivate printr-un schimb de energie.

- Prin trecerea unui atom de hidrogen:

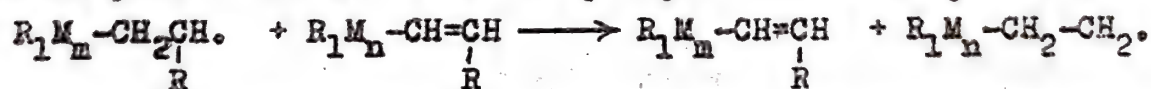


d) Transferul de catenă. Deși încheierea catenei poate rezulta din transferul de catenă, procesul deferă de reacțiile de terminare descrise, în sensul că activarea este transferată de la un radical activ la o moleculă inactivă, creindu-se un nou centru pentru dezvoltarea polimerizării. Spre ex. o moleculă de monomer poate fi activată de o moleculă aflată în faza de dezvoltare ; în aceasta din urmă are loc terminarea (încheierea) polimerizării:



În felul acesta rezultă un nou centru de polimerizare.

În același mod, o catenă polimerizată (terminală) poate fi reactivată prin transfer de catenă și își continuă creșterea:

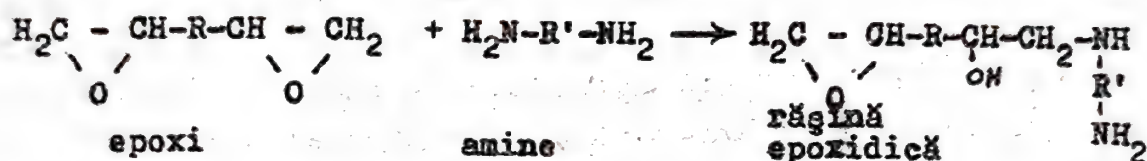
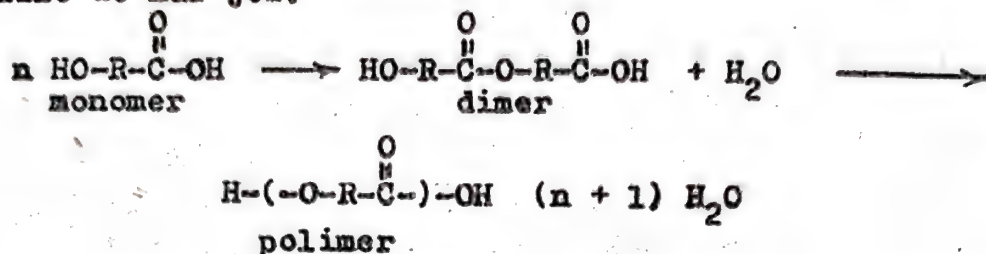


Reacția de policondensare, are loc prin același mecanism ca și reacțiile chimice dintre două sau mai multe molecule simple (polimerizare) numai că în final se eliberează produși secundari ca: apă, acizi, amoniac, halogeni etc.

Realizarea polimerilor prin metoda condensării este destul de încheată și tinde să se oprească înainte ca molecula să fi atins o mărime gigantă, datorită faptului că cu cît lanțurile cresc, moleculele devin mobile și reduse ca număr. Prin acest procedeu se realizează baze pentru protezele dentare din: poliamide, rășini epoxe,

polycarbonate etc.

Fazele chimice ale reacției de policondensare sînt redată în reacțiile de mai jos:



Copolimerizarea. Dacă în reacția de polimerizare se întrebuintează în loc de un singur monomer, un amestec din doi sau chiar mai mulți monomeri, rezultă polimeri care conțin în macromoleculele lor verigi ale monomerilor întrebuintați. Acești compuși macromoleculari au fost numiți copolimeri. Operația prin care se obțin acești compuși se numește copolimerizare.

Schema reacției după care se obțin copolimerii este următoarea
 $m\text{M} + n\text{N} \longrightarrow \dots \text{M}-\text{M}-\text{M}-\text{N}-\text{N}-\text{M}-\text{M}-\text{N}-\text{M}-\text{N}-\text{N}-\dots$ etc în care M și N sînt monomerii întrebuintați în reacție.

Proprietățile copolimerilor sînt în general determinate de valoarea medie a proprietăților polimerilor simpli corespunzători; în multe cazuri însă, se constată deosebiri care se datoresc diferențelor de constituție a unităților ce alcătuiesc macromolecula.

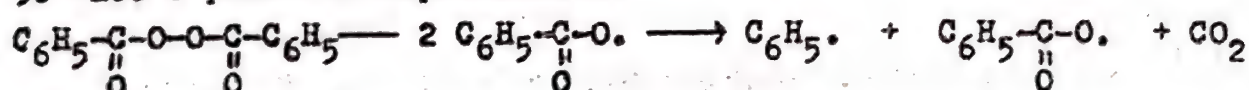
Un exemplu de copolimerizare, este copolimerizarea acrilonitrilului cu clorura de vinil



Aceste reacții folosesc în industria cauciucului și maselor plastice.

În literatură sînt citate diverse metode de polimerizare ca: anionică, cationică, catalitică, dar acestea nu au fost aplicate pe scară largă în stomatologie.

Inițiatorii sînt substanțe chimice care introduse în mediul de reacție în proporție mică (0,1 - 1 %) din masa monomerului se descompun în radicali liberi activi, capabili apoi să inițieze reacția. Inițiatorii întrebuiți sînt de obicei peroxizii anorganici sau organici, printre care peroxizii de benzoil sau acetil, apa oxigenată, persulfatii de K sau Na etc. Cel mai folosit este peroxidul de benzoil care se descompune la temperaturi relativ scăzute eliberînd radicali liberi. Descompunerea peroxidului de benzoil între 50 - 100°C poate fi reprezentată:



rezultă radicali liberi fenil și benzoat care sînt inițiatorii reacției de polimerizare, ultimul avînd o reactivitate mare.

Stabilizatorii sînt substanțe ce se adaugă în masa monomerilor pentru a împiedeca polimerizarea în timpul depozitării. Cei mai folosiți stabilizatori sînt: sulful, unele amine, albastru de metilen, taninul, hidroxizii de Na sau K etc.

Inhibitorii au rolul de a micșora viteza reacției de inițiere sau de a mări viteza reacției de întrerupere a lanțului. Acțiunea inhibitorilor se explică prin reacția acestora cu monomerii activați sau cu polimerul activ, în urma căreia se formează alt radical, foarte puțin sau de loc activ, în felul acesta reacția este domolită sau chiar oprită. Ca inhibitori sînt întrebuiți diferite substanțe anorganice sau organice, de ex. iodul, sulful, acetații de crom, de fier sau de cupru, hidrochinona, pirocatehina, amine aromatice.

Procedee tehnice de polimerizare. Sînt mai multe procedee tehnice de polimerizare și anume:

- Polimerizarea în bloc prin care monomerul sub influența inițiatorului și a temperaturii se transformă în polimer. Polimerii obținuți prin această metodă au o greutate moleculară mică, pot prezenta microvezicule, fisuri, pori, variații volumetrice datorită temperaturilor mari de reacție.

- Polimerizarea în soluție se realizează în prezența unor diluanți proprii în care sînt solubili atât monomerii cît și polimerul; sau numai monomerul; se obține astfel un lac care se întrebui-

tează ca atare sau se separă polimerul prin evaporare. Polimerii rezultați prin această metodă au greutate moleculară mică și sînt întrebunțați mai ales ca adezivi în stomatologie.

- Polimerizarea în emulsie. Acest procedeu este cel mai răspîndit pentru obținerea polimerilor. Procedeu prezintă avantaje și anume: viteză de reacție mare, temperatură de reacție joasă și ușor de controlat. Mediul de reacție constă din monomerul utilizat în proporție de 30 + 60 %, din inițiatorul reacției, apă și emulsionantul folosit. Viteza de reacție depinde în bună măsură de emulsionant, de inițiator și de modul de amestecare. Ca emulsionanți se folosesc: oleați, palmitați de Na sau K, sulfonați aromatici de Na, iar ca inițiator persulfati, apă oxigenată etc. Polimerizarea în emulsie se poate conduce cu toți monomerii care nu sînt prea mult solubili în apă, de ex. acetatul de vinil, clorura de vinil etc. Prin această metodă se obțin polimeri cu greutate moleculară mare.

- Polimerizarea în suspensie. Acest procedeu se aseamănă cu polimerizarea în emulsie; monomerul se transformă în polimer cu ajutorul inițiatorului, substanțelor emulsionante, temperaturii și presiunii. Prin această metodă se obțin polimeri cu greutate moleculară medie și particule mari de 0,1 - 3 mm. Majoritatea polimerilor utilizați în stomatologie sînt produși prin această metodă, deoarece se obțin polimeri cu un grad mare de puritate, cu particule de formă și mărime variată.

- Polimerizarea în fază solidă, se produce sub influența radiațiilor beta, gama, Röntgen, fotochimică. Cu ajutorul acestei metode de polimerizare se poate înlătura monomerul rezidual din baza protezelor dentare, crește viteza de reacție și favorizarea polimerizării steriospecifice a macromoleculelor, ceea ce duce la îmbunătățirea proprietăților mecanice, fizice și biologice ale bazelor protezelor dentare.

Proprietățile compuşilor macromoleculari

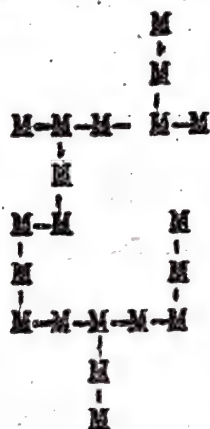
- Structura macromoleculelor poate fi: unidimensională - liniară, bidimensională - datorită ramificării lanțurilor ce formează macromoleculele, tridimensională - sau în spațiu în urma legării prin punți de diferiți atomi ai lanțurilor macromoleculare ce formează molecula mică.

Macromoleculele polimerilor cu catene liniare sînt lanțuri lungi de monomeri (M)

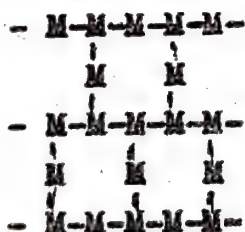


Rășinile sintetice din această grupă sînt termoplastice putîndu-li-se da forme diferite cu ajutorul căldurii ex. rășinile vinilice, poliamidele, polistirenul.

Polimerii cu catenă bidimensională sau bifurcată, ale căror molecule formează lanțuri din care pornesc apoi de o parte și de alta ramuri. Din această categorie fac parte polimerii acizilor acrilic și metacrilic.



Macromoleculele polimerilor tridimensionali (spațiali) ale căror catene se încrucicează formînd o rețea cu o structură tridimensională. Aceste rășini se polimerizează de obicei prin căldură și nu au suficientă stabilitate volumetrică



Din această categorie fac parte copolimerul acidului metacrilic cu divinilbenzenul.

Marea majoritate a rășinilor sintetice întrebuintate în practica dentară fac parte din grupa polimerilor cu catene liniare sau bifurcate.

- Proprietăți coloidale. Polimerii cu grad mare de polimerizare prezintă în soluție proprietăți coloidale. Din acest punct de vedere se deosebesc: hemicoloizii cu grad de polimerizare mai mic de 100 și cu catena principală din macromoleculă lungă de 50 + 250 Å;



mezocoloizii cu grad de polimerizare între 100 și 1000 și cu lungimea catenei de 250 - 2500 Å; eucoloizii cu grad de polimerizare peste 1000 și cu lungimea catenei în jur de 1 micron.

- Proprietățile mecanice ale compuşilor macromoleculari sînt superioare celorlalte substanțe organice, ceea ce se datorește structurii moleculei și legăturilor chimice dintre atomi și dintre molecule. Legăturile dintre atomi asigură stabilitatea moleculelor, măsurată prin energia de legătură sau de disociere. Legăturile dintre molecule sînt mai slabe decît legăturile interatomice. Una dintre proprietățile foarte importante este deformabilitatea; sub acțiunea unei forțe exterioare, un corp macromolecular solid poate suferi deformații. Acestea pot fi elastice atunci cînd la încetarea acțiunii forței exterioare, deformația dispăre, corpul revenind spontan la forma și volumul inițial. Trecerea de la starea inițială sub acțiunea forțelor exterioare, la noile condiții de echilibru nu are loc instantaneu, ci trebuie să treacă un timp (are loc un proces de relaxare). Timpul de relaxare variază cu natura polimerului și cu temperatura.

Deformații plastice care la încetarea acțiunii forței exterioare nu dispar: corpul își schimbă forma și nu mai revine spontan la forma și dimensiunile anterioare.

Deformații viscoase. Substanțele fluide se deformează la cea mai mică acțiune a unei forțe exterioare și după încetarea acesteia, substanța nu mai revine la forma sa inițială.

Compuşii macromoleculari cu structură filiformă, au cele mai bune calități mecanice; cei cu structură tridimensională sînt casanți și prezintă deformații elastice de tipul oțelului.

- Proprietăți electrice. Datorită faptului că trecerea curentului electric printr-un izolanț se face atît prin masa cît și prin suprafața sa, deosebim: rezistivitate de volum, reprezentînd rezistența electrică a unui cm^3 din volumul unui dielectric cînd prin el trece un curent electric; rezistivitate de suprafață, este favorizată de prezența substanțelor străine și în special a apei depuse pe suprafața compusului. Pentru evitarea acestui fenomen, piesele trebuie să aibă suprafețe netede, lucioase și acoperite cu substanțe hidrofobe.



Constanta dielectrică caracterizează capacitatea de izolare specifică a materialului. Produsele macromoleculare prezintă proprietăți izolante bune.

- Proprietăți termice. Stabilitatea termică este limitată pentru produșii macromoleculari 70 - 200°C. Stabilitatea termică poate fi îmbunătățită prin modificări de structură și diferite adăsururi de natură minerală (plasticizanți).

- Conductibilitatea termică a compuşilor macromoleculari prezintă valori care fac ca aceste materiale să fie în general buni izolatori electrici și termici.

- Proprietăți optice. Prezintă interes pentru un mic număr de mase plastice folosite la transmiterea luminii. Unele mase plastice sînt denumite și sticle organice, fiind utilizate în construcția de aparate și instrumente optice. Dintre aceștia fac parte polistirenul, poli(metacrilatul de metil) etc. Desavantajul constă în duritatea lor mică, putînd fi zgîriate, ceea ce poate produce pierdere de energie luminoasă.

- Stabilitatea chimică. Multe mase plastice se bucură de o mare stabilitate chimică, fiind rezistente la acțiunea acizilor, bazelor și diferiților agenți chimici.

Rezistența la acțiunea apei. Unii produși macromoleculari sînt rezistenți la acțiunea apei de ex. policlorura de vinil, altele suferă fenomenul de imbibitiie, imprimînd soluției o mare vîscozitate.

Rezistența la acțiunea diferiților dizolvanți; policlorura de vinil prezintă o stabilitate scăzută față de majoritatea dizolvanților organici, pe cînd rășinile poliamidice prezintă o stabilitate ridicată față de acești dizolvanți.

- Stabilitatea în timp (îmbătrînirea). Produșii macromoleculari suferă cu timpul, după condițiile de utilizare și păstrare, modificări în proprietățile lor și anume: micșorarea rezistenței, a elasticității, modificarea aspectului exterior și a structurilor. Aceste modificări se datoresc procesului de îmbătrînire, ca urmare a efectelor provocate de diferite procese favorizante ca oxigenul din aer, lumina, căldura etc. Cei mai nestabili polimeri sînt aceia care mai au legături duble în macromoleculă, cei cu Cl în moleculă și care pot pune în libertate HCl.

PRINCIPALELE CATEGORII DE COMPUSI MACROMOLECULARI
SINTETICI FOLOSITI IN TEHNICA STOMATOLOGICA

În tehnica stomatologică se folosesc anumite mase plastice din care se confecționează atât bazele dentare cât și dinții însăși. Prin bază dentară se înțelege partea din dantură care se sprijină direct pe țesuturile moi. Pentru a putea fi utilizate în scopurile menționate, masele plastice respective trebuie să îndeplinească anumite calități:

- Materialul trebuie să prezinte translucidență sau transparență pentru a imita țesuturile orale care sînt înlocuite. Trebuie să fie capabile să se coloreze sau pigmenteze.

- Nu trebuie să prezinte schimbări de culoare după fabricație, fie în cavitatea bucală, fie în afara ei.

- Nu trebuie să se dilate sau să se contracte nici în timpul procesului de obținere nici în timpul folosirii de către pacient. Cu alte cuvinte, trebuie să fie stabilă dimensional în orice condiție

- Trebuie să posede elasticitate și o duritate adecvată, rezistență la abraziune în timpul folosirii normale.

- Trebuie să fie impermeabilă la fluidele cavității bucale, să nu devină nesănătosă sau dezagregabilă la gust sau miros.

- Alimentele sau alte materii introduse în cavitatea bucală, nu trebuie să adere la rășini, împiedicînd curățirea lor în același mod ca țesutul oral.

- Rășinile trebuie să fie inodore, insipide, netoxice, și neiritante pentru țesuturile orale.

- Trebuie să fie complet insolubile în lichidele orale sau în alte substanțe introduse în gură, să nu prezinte o coroziune evidentă.

- Trebuie să aibă o greutate specifică mică și o relativă înaltă conductibilitate termică.

- Temperatura de înmuiere trebuie să fie cu mult superioară temperaturii oricărui aliment, sau lichid introdus în cavitatea bucală.

- În caz de fractură (ruperi neprevăzute) să fie posibilă repararea ușoară și eficientă.

- Prepararea răginilor pentru aplicare dentară să fie ușor de făcut și cu echipament simplu.

Ținând seama de calitățile menționate, se înțelege că ele nu pot fi întrunite decât de substanțele cele mai stabile din punct de vedere chimic și în genere de cele mai inerte.

Totodată, trebuie subliniat faptul că până în prezent nu s-a găsit nici o substanță care să îndeplinească absolut toate aceste calități.

Vom studia câteva tipuri de mase plastice dentare.

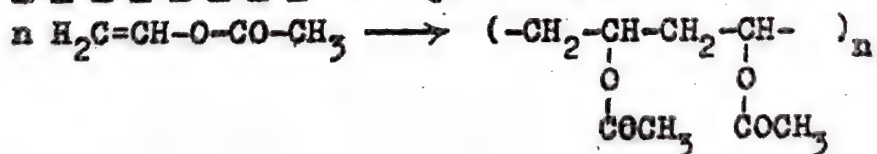
Polimerii vinilici

Derivă de la etilenă $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ hidrocarbură nesaturată care prin ruperea dublei legături, are proprietatea de a forma lanțuri. La temperaturi ridicate, etilena reacționează cu oxigenul formând peroxid care apoi se descompune într-un radical liber și inițiază, polimerizarea. Dintre derivații etilenici au interes special clorura de vinil și acetatul de vinil.

Clorura de vinil $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ polimerizează în mod obișnuit formând policlorura de vinil; $n \text{ CH}_2=\text{CHCl} \longrightarrow (-\text{CH}_2-\text{CHCl}-)_n$

Policlorura de vinil este o masă albă tare, de culoare deschisă, fără gust și miros. Se închide însă la culoare prin expunerea la lumina ultravioletă și dacă este plasticizată se decolorează. Se încălzește la temperaturi apropiate de punctul de înmuiere, în vederea modelării.

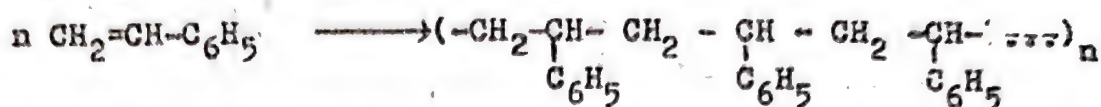
Poliacetatul de vinil se obține din acetatul de vinil:



Poliacetatul de vinil este stabil la lumină și căldură dar prezintă un punct de înmuiere anormal de scăzut ($35 - 40^\circ\text{C}$).

Când monomerii de clorură de vinil și acetat de vinil sînt copolimerizați în anumite proporții, rezultă numeroși copolimeri folosiți. Produgii de polimerizare a clorurii de vinil sînt nesatisfăcători pentru protezele dentare, deoarece păstrează tensiuni interne care duc la deformarea protezei.

Polistirenul se obține din stiren (vinilbenzen)



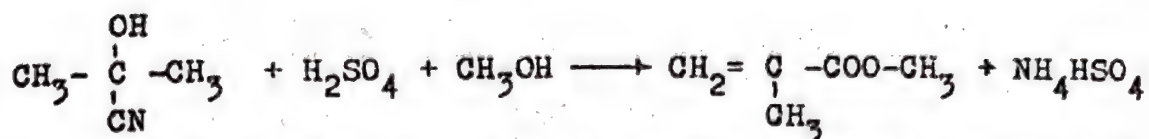
Polistirenul este solid, incolor, transparent, rezistent la acțiunea agenților chimici ca apă, alcool, acizi și baze. Este o rășină termoplastică stabilă la lumină. Are proprietăți dielectrice ridicate și o bună permeabilitate a luminii. Polistirenul se dizolvă ușor în unii solvenți organici (hidrocarburi aromatice). Poate fi copolimerizat cu un număr de rășini. Copolimerul său cu divinilbenzenul este important datorită polimerului cu legături încrucigate. De ex. un singur mol de divinilbenzen copolimerizat cu 40 mii moli de stiren, dă naștere unui polimer cu legături încrucigate care este insolubil și infuzibil. Polistirenul nu este suficient de rezistent și stabil în cavitatea bucală și se întrebuintează numai pentru confecționarea plăcilor de bază.

Polimeri acrilici.

Polimerii acrilici constituie astăzi materialul de elecție în confecționarea plăcilor de bază a diferitelor tipuri de proteze mobile sau a dinților artificiali. Una din serii, e derivată din acid acrilic $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$ iar cealaltă din acid metacrilic $\text{CH}_2=\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COOH}$

Acidul metacrilic dă produși care polimerizează mai greu sub influența căldurii și luminii, decât cei ai acidului acrilic, motiv pentru care sînt preferați, deoarece în cursul diverselor transformări și preparări nu dau naștere la polimerizări spontane. Deși poliacizii sînt duri și transparenți, polaritatea lor datorită grupului carboxil determină imbibarea lor cu apa; apa tinde să separe lanțurile și cauzează înmuierea și scăderea durității. Din această cauză, nu se folosește în cavitatea bucală. Pentru confecționarea protezelor dentare, se utilizează cel mai frecvent esterul metilic al acidului metacrilic sau metacrilatul de metil.

Prepararea acestuia se face pornind de la acetona cianhidrică care împreună cu acidul sulfuric și alcoolul metilic dau naștere la metacrilat de metil, conform reacției:



În afară de esterul metilic, de un considerabil interes sînt și alți esteri ai acidului metacrilic. În loc de metil se poate înlocui radical etil, propil, izopropil, n butil, izobutil etc. În general cu cît catena laterală este mai lungă, cu atît temperatura de înmuiere este mai scăzută. Spre ex. poli(metilmetracrilatul) este produsul cel mai tare din serie, cu cel mai ridicat punct de înmuiere. Etilmetacrilatul are punctul de înmuiere mai redus și suprafața aspră; n-propil metacrilatul este mai moale; Cînd se folosește un izomer cu catenă ramificată al unui agent de esterificare, temperatura de înmuiere este mai mare decît a compusului cu catenă liniară normală. De ex. temperatura de înmuiere a poli(izopropil-metacrilatului) este mai mare decît a poli(etil-metacrilatului) pe cînd a poli(n-propil-metacrilatului) este de numai 38°C. Pe măsură ce crește greutatea moleculară a grupelor alchil cu catenă liniară, punctul de înmuiere continuă să descrească pînă se ajunge ca la temperatura camerei substanța să fie lichidă. De ex. poli(dodecil-metacrilatul) cu monomerul $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOC}_{12}\text{H}_{25}$ - este un lichid vîscos la temperatura camerei.

Temperaturile de înmuiere a esterilor polimetacrilici.

Polimetacrilatul	Punct de înmuiere (t°)
Metil-	125
Etil-	65
n-Propil-	38
Izopropil-	95
n-Butil-	33
Izobutil-	70
sec-Butil-	62
tert-Butil-	76
Fenil-	120

Esterificarea cu un alcool aromatic crește punctul de înmuiere; chiar dacă greutatea moleculară a compuşilor aromatici și alifatici esterificați ar fi aproape aceeasi. Acest fapt este ilustrat prin



punctul de înmuiere relativ ridicat al poli(fenil metacrilatului).

Materiale plastice poliemidice

Bazele protezelor realizate din poliamide de tip Nylon, Perlan, Dederon sub denumirea comercială de Supolyd D, Dentamid, etc. au rezistență mare la îndoire și șoc însă, prezintă și un număr însemnat de desavantaje ca:

- modul scăzut de elasticitate (din acest motiv are loc o deformare a protezelor sub influența forțelor masticatorii ceea ce duce la o repartiție neuniformă a forțelor masticatorii pe suprafața cîmpului protetic și deci la atrofia acestuia);

- bazele protezelor realizate din aceste materiale suferă o dilatare puternică sub influența umidității;

- protezele se decolorează relativ ușor;

- fixarea dinților la baza protezelor precum și a croșetelor metalice este deficitară.

Polimerii epoxidici

Polimerii epoxidici obținuți prin policondensare, care au apărut în ultimii ani, nu s-au putut afirma ca materiale pentru baza protezelor întrucît acestea înglobează continuu relativ multă apă și se dilată într-o proporție mai mare comparativ cu rășinile acrilice chiar și după mai mulți ani de utilizare. Aceste materiale își modifică culoarea și de asemenea nu permit o fixare corespunzătoare a dinților și croșetelor metalice la baza protezelor.

Policarbonatele

Din grupa mare a polimerilor obținuți prin policondensare, policarbonatele au proprietățile care prezintă cele mai multe avantaje pentru protetica dentară. Polimerii policarbonați de tip: Thermopont, Capodon și Andoran, se pot prelucra prin termopolimerizare, deci prin procedeul de turnare prin injectare. Greutatea moleculară cea mai avantajoasă pentru aceste materiale este aproximativ de 30.000, deoarece sub această greutate moleculară rezistența acestora este mică, iar în cazul în care greutatea moleculară coboară sub 10.000 devin casante. Policarbonatele au unele proprietăți fizice și mecanice superioare față de poli(metacrilat). Astfel au o rezistență crescută la șoc, absorb apa într-o proporție redusă, prezintă o structură mai densă fără pori, întrucît în materialul protezelor din

polycarbonat purtate în decursul anilor nu s-au putut depista bacterii. Totuși, bazele protezelor realizate din aceste materiale prezintă un modul de elasticitate diminuat, o rezistență la îndoire deficitară etc.

Polimerii acrilici și metacrilici ca bază de proteză.

Astăzi circa 98 % din bazele protezelor dentare sînt realizate din polimeri acrilici și metacrilici datorită proprietăților mecanice, fizice, chimice și tehnologiei relativ simple de realizare a bazelor protezelor. Polimerii acrilici și metacrilici întrunesc într-o mare măsură calitățile chimice și fizice necesare bazelor dentare, cum ar fi:

- rezistență corespunzătoare;
- proprietăți tehnice satisfăcătoare;
- stabilitate dimensională în mediul extern și în cavitatea orală;
- greutate specifică mică;
- o bună stabilitate chimică;
- sînt insolubile și nu absorb în proporție apreciabilă substanțele din mediul oral;
- să nu irite țesăturile orale și să nu prezinte miros și gust neplăcut;
- să restabilească funcția fizionomică, prin aspectul natural al dinților și falsei gingii precum și prin redarea translucidității
- să aibă o bună stabilitate a culorii și translucidității;
- să adere la dinții de porțelan și la croșetele metalice;
- să fie ușor de fabricat și reparat și să prezinte un preț de cost moderat.

Acese calități importante ale bazelor protezelor dentare nu se pot găsi toate într-un singur material dentar, deoarece nici unul din materialele întrebuințate în mod curent în protetică nu posedă toate aceste proprietăți, cum ar fi spre ex. stabilitatea dimensională. În prezent se fac numeroase cercetări pentru introducerea de noi materiale ca bază de proteză precum și pentru îmbunătățirea acelor existente.

Modul de prezentare al plasticilor acrilice și metacrilice



pentru baza protezelor se face sub forma unei pudre și a unui lichid sau sub formă de gel (pastă). Ambele feluri de prezentare conțin următoarele ingrediente:

Principalii ingrediente din pudra și lichidul acrilic și metacrilic folosiți ca bază de proteză

Pudra	Lichidul
Polimer acrilic, metacrilic sau copolimerii acestora	Monomerul (acrilic sau metacrilic)
Inițiator	Inhibitor
Pigmenți	Accelerator
Coloranți	Plastifianți
Opacifianți	Agenți de reticulare
Plastifianți	
Fibre organice	
Particule anorganice	

În literatură se citează și alte grupări chimice pe lângă gruparea acrilică și metacrilică cum ar fi: radicali etil, butil, alchil și alți derivați care au proprietatea de a mări rezistența la fracturarea bazelor protezelor dentare.

Pudra conține inițiatori de tipul peroxidului de benzoil în proporție de 0,5 - 1,5 % sau diizobutanolnitril cu rol de a iniția polimerizarea monomerului atunci când este amestecat cu polimerul.

Coloranții sînt adăugați în pudră în timpul sintezei polimerilor sau prin amestec mecanic după sinteza polimerilor. Colorarea acrilatilor se poate realiza în masă sau cu ajutorul pigmentilor de tipul: sulfat de mercur, sulfat de cadmiu, oxid feric, cadmiu selenic. Coloranții și pigmentii trebuie să fie compatibili cu rășina de bază întrebuintată, să nu fie toxici, iritabili sau cancerigeni; să fie stabili și să absoarbă lumina; să se prezinte într-o gamă variată de culori în vederea restabilirii funcției fizionomice perturbate prin actul edentației.

În pudră se pot adăuga și agenți de opacifiere de tipul oxid de zinc sau oxid de titan. Pudra conține și substanțe plastifiante de tipul dibutil-ftalatului care poate fi inclus înainte sau după

pentru baza protezelor se face sub forma unei pudre și a unui lichid sau sub formă de gel (pastă). Ambele feluri de prezentare conțin următoarele ingrediente:

Principalii ingredienți din pudra și lichidul acrilic și metacrilic folosiți ca bază de proteză

Pudra	Lichidul
Polimer acrilic, metacrilic sau copolimerii acestora	Monomerul (acrilic sau metacrilic)
Inițiator	Inhibitor
Pigmenți	Accelerator
Coloranți	Plastifianți
Opacifianți	Agenți de reticulare
Plastifianți	
Fibre organice	
Particule anorganice	

În literatură se citează și alte grupări chimice pe lângă gruparea acrilică și metacrilică cum ar fi: radicali etil, butil, alchil și alți derivați care au proprietatea de a mări rezistența la fracturarea bazelor protezelor dentare.

Pudra conține inițiatori de tipul peroxidului de benzoil în proporție de 0,5 - 1,5 % sau diizobutanolnitril cu rol de a iniția polimerizarea monomerului atunci când este amestecat cu polimerul.

Coloranții sînt adăugați în pudră în timpul sintezei polimerilor sau prin amestec mecanic după sinteza polimerilor. Colorarea acrilatilor se poate realiza în masă sau cu ajutorul pigmentilor de tipul: sulfat de mercur, sulfat de cadmiu, oxid feric, cadmiu selenic. Coloranții și pigmentii trebuie să fie compatibili cu rășina de bază întrebuintată, să nu fie toxici, iritabili sau cancerigeni; să fie stabili și să absoarbă lumina; să se prezinte într-o gamă variată de culori în vederea restabilirii funcției fizionomice perturbate prin actul edentației.

În pudră se pot adăuga și agenți de opacifiere de tipul oxid de zinc sau oxid de titan. Pudra conține și substanțe plastifiante de tipul dibutil-ftalatului care poate fi inclus înainte sau după

polimerizare. De asemenea în polimer se pot adăuga fibre de: naylon, acrilice, sticlă, zirconiu, tantal, carbon, oțel, plase de aur etc. în scopul îmbunătățirii rezistenței bazelor protezelor. Aceste particule organice sînt tratate în prealabil cu agenți de cuplare de tipul „Viniltrioxisilan” pentru a se asigura aderența plastelor.

Adăugarea acestor ingrediente ridică punctul de topire și diminuează variațiile volumetrice. Pudra în unele materiale acrilice, conține în interior urme de metal sau bariu pentru a le opacifica la razele X. Această problemă nu este încă rezolvată complet pentru că sînt necesare cantități de circa 20 % din aceste produse pentru a deveni suficient de opace, ceea ce are repercursiuni negative asupra calităților mecanice și estetice ale protezelor.

Lichidul sau monomerul este format din metilmetacrilat în care pot fi adăugați și alți monomeri acrilici. Transformarea monomerilor în polimeri se realizează cu ajutorul temperaturii, luminii sau pe cale chimică (urme de oxigen). În interiorul lichidului sînt introduși inhibitori în scopul de a preveni o prematură polimerizare ca de ex. hidrochinona în concentrație de 0,003 - 0,1 %.

În cazul polimerilor acrilici și metacrilici autopolimerizabili, lichidul conține și acceleratori de tipul aminei terțiare (dimetil-para-toluidină) care scurtează timpul de polimerizare atunci cînd se află în concentrație maximă de 2 % pentru peroxid de benzoil și 0,75 % pentru amine terțiare. După mulți autori, greutatea moleculară, factor deosebit de important în comportamentul mecanic și biologic al polimerilor, depinde de calitatea inițiatorului, acceleratorului și a temperaturii de polimerizare.

Pentru a mări reziliența bazelor protezelor dentare, factor deosebit de important în integrarea biologică a protezelor se introduc în polimeri substanțe cu particule mici de tipul dibutil-ftalatului.

Polimerii folosiți în protetica dentară pot fi plastificați prin adăugare de molecule mari de tipul octil-metacrilat. Prin acest procedeu se obțin baze pentru proteze cu o mare flexibilitate și prezintă avantajul că nu sînt solviți de lichidele orale. În lichidul monomer, se pot adăuga și agenți de reticulate (spațială) a polimerilor de tipul: glicol-dimetacrilat

$$\text{CH}_2=\underset{\text{CH}_3}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}=\text{CH}_2$$


sau alil-metacrilat $\text{CH}_2 = \underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}} - \overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$

Agenții de reticulare au proprietatea de a reacționa cu dublele legături carbonice și de a transforma polimerii liniari în polimeri tridimensionali cu proprietăți mecanice net superioare față de polimerii obișnuiți. Aceștia se adaugă în proporție de 2 - 25 %.

Polimerii acrilici și metacrilici se pot prezenta și sub formă de „gel”, acesta conținând în interiorul său componente din lichid și din pu-dră. Acceleratorii și inhibitorii nu sînt introduși în gel decît numai în momentul utilizării. Avantajul acestei metode de prezentare a plasticilor constă în faptul că amestecul polimer-monomer este bine omogenizat și proporționat. Pastele dentare sub formă de gel se vor păstra la frigider pentru evitarea polimerizării, și nu pot depăși o durată de păstrare mai mare de 2 ani.

Două tipuri de polimeri sub formă de gel, se folosesc pentru realizarea bazelor protezelor dentare; o pastă conține poli(metil-metacrilat) și metil-metacrilat monomer, iar alt tip de gel conține copolimeri de tipul clorură de vinil și acetat de vinil combinat cu metil-metacrilat sub formă de monomer.

Pe lîngă proprietățile fizice, mecanice, chimice și biologice ale polimerilor și adjuvanților, pentru realizarea protezelor trebuie să se țină cont ca: produsele să nu fie toxice pentru cei care le manipulează, să prezinte o suprafață lustruită pentru împiedecarea aderării resturilor alimentare; să nu prezinte pori și vezicule macro și microscopice; să nu prezinte fisuri mai mari de 0,55 - 0,75 mm la o încărcătură de 500 g/cm² și o grosime de 5 mm. Sorbția (absorbția și adsorbția) să nu fie mai mare de 0,7 mg/m² după 24 ore la 37°C. Solubilitatea să nu fie mai mare de 0,04 mg/cm² după o imersie în apă și să prezinte o greutate constantă. Să nu-și modifice culoarea după o expunere de 24 ore la un test cu lampă de ultraviolete; să fie rezistente la acțiunea forțelor transversale și de încovoiere.

sau alil-metacrilat $\text{CH}_2 = \underset{\text{CH}_3}{\text{C}} - \overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$

Agentii de reticulare au proprietatea de a reactiona cu dublele legături carbonice și de a transforma polimerii liniari în polimeri tridimensionali cu proprietăți mecanice net superioare față de polimerii obișnuiți. Aceștia se adaugă în proporție de 2 - 25 %.

Polimerii acrilici și metacrilici se pot prezenta și sub formă de „gel”, acesta conținând în interiorul său componente din lichid și din pudră. Acceleratorii și inhibitorii nu sînt introduși în gel decît numai în momentul utilizării. Avantajul acestei metode de prezentare a plasticilor constă în faptul că amestecul polimer-monomer este bine omogenizat și proporționat. Pastele dentare sub formă de gel se vor păstra la frigider pentru evitarea polimerizării, și nu pot depăși o durată de păstrare mai mare de 2 ani.

Două tipuri de polimeri sub formă de gel, se folosesc pentru realizarea bazelor protezelor dentare; o pastă conține poli(metil-metacrilat) și metil-metacrilat monomer, iar alt tip de gel conține copolimeri de tipul clorură de vinil și acetat de vinil combinat cu metil-metacrilat sub formă de monomer.

Pe lîngă proprietățile fizice, mecanice, chimice și biologice ale polimerilor și adjuvanților, pentru realizarea protezelor trebuie să se țină cont ca: produsele să nu fie toxice pentru cei care le manipulează, să prezinte o suprafață lustruită pentru împiedecarea aderării resturilor alimentare; să nu prezinte pori și vezicule macro și microscopice; să nu prezinte fisuri mai mari de 0,55 - 0,75 mm la o încărcătură de 500 g/cm² și o grosime de 5 mm. Sorbția (absorbția și adsorbția) să nu fie mai mare de 0,7 mg/m² după 24 ore la 37°C. Solubilitatea să nu fie mai mare de 0,04 mg/cm² după o imersie în apă și să prezinte o greutate constantă. Să nu-și modifice culoarea după o expunere de 24 ore la un test cu lampă de ultraviolete; să fie rezistente la acțiunea forțelor transversale și de încovoiere.



Proprietățile fizice ale polimerilor acrilici și metacrilici

Din punct de vedere al comportamentului termic, poli(metilmetacrilatul) este o substanță rău conducătoare de căldură, rezistă pînă la 50°C , iar la temperatura de 70°C se deformează. Intervalul de trecere de la cea solidă la cea fluidă este de 75°C .

Dilatarea termică crește cu temperatura. Punctul de topire este 80°C . Prin răcire, protezele dentare suferă o contracție de 0,2 - 0,4 %. Proprietățile termice ale polimerilor acrilici și metacrilici sînt foarte mult influențate de radicalul R din lanțul macromoleculelor.

Proprietăți optice. Poli(metilmecacrilatul) permite trecerea luminii și a razelor ultraviolete. Expus mai mult timp la lumina solară se îngălbenește sub influența ultravioletelor, suferind fenomenul de îmbătrînire. Poate deveni opac pentru razele X prin adăugarea pulberii de aur.

Viscozitatea. Staudinger consideră că viscozitatea depinde de dimensiunea moleculelor și deci de greutatea moleculară.

Comportarea electrică. Poli(metilmecacrilatul) este rău conductor de electricitate. Această proprietate permite folosirea lui ca izolant și împiedecă apariția biocurenților în cavitatea orală.

Absorbția apei. La temperatura de 20°C polimerii acrilici și metacrilici pot absorbi apa în proporție de 0,11 - 0,5 % în 24 ore iar prin deshidratare pot suferi o contracție micșorîndu-se volumul. De aceea, este necesar ca protezele realizate din polimeri să fie menținute în apă atît în laboratorul de tehnică dentară cît și de către pacient.

Proprietăți mecanice.

Duritatea măsurată prin metoda Knopp variază între 16 și 22. Acest parametru este influențat de natura polimerului, a ingredientilor precum și de tehnologia de realizare a bazelor protezelor dentare. Pentru superacryl preparat prin termopolimerizare rapidă, s-au găsit valori cuprinse între 15,3 - 22,7, iar pentru romacryl 14,5 - 22,8.

Greutatea specifică este de 1,18 - 1,20. Variațiile de greutate specifică a polimerului sînt în legătură directă cu gradul său de polimerizare și cu greutatea moleculară a macromoleculelor formate

prin polimerizare.

Rezistența la soc măsurată prin metoda Charpy pentru un acrilat termopolimerizabil este de $10 - 13 \text{ Kg/cm}^2$, în timp ce pentru rășinile acrilice autopolimerizabile, este de numai $6 - 8 \text{ Kg/cm}^2$.

Modulul de elasticitate este aproximativ 24400 Kg/cm^2 .

Stabilitatea coloristică. Rășinile acrilice autopolimerizabile au totdeauna o stabilitate coloristică mai slabă, datorită descompunerii în timp a dimetil-paratoluidinei care activează polimerizarea și care se descompune. Dacă se adaugă anumiți stabilizatori sau dacă se schimbă activatorul, stabilitatea coloristică a rășinilor acrilice autopolimerizabile se îmbunătățește, dar rămâne totuși inferioară celor termopolimerizabile.

Proprietăți biologice Pentru practica stomatologică, proprietățile acrilatelor și metacrilatelor sînt de mare însemnătate, deoarece sînt frecvente cazurile de reacții de intoleranță pe fond alergic, inflamatoriu, de natură fizică, mecanică sau chimică, a țesuturilor față de protezele acrilice.

Stomatopatiile sînt determinate de un complex de factori chimico-toxici, alergici, mecanici sau microbieni. Unii din acești factori țin de compoziția acrilatelor - coloranți, monomeri reziduali, plastifianți etc., alții depind de starea suprafețelor (porozității) care nu trebuie să existe nici pe suprafața protezelor nici în interiorul lor. Reacțiile de manifestare a intoleranței sînt variate și depind în mare măsură de tehnologia de realizare a bazelor protezelor dentare. Cel mai frecvent este incriminat monomerul rezidual ca factor declanșator al stomatopatiilor protetice. Monomerul rezidual liber, difuzează în cavitatea bucală imediat după aplicarea protezei și acționează asupra țesuturilor prin mecanism chimico-toxic. Nu este exclusă nici posibilitatea combinării monomerului rezidual cu diferite substanțe din mediul bucal, formînd compusi nocivi. Pentru înlăturarea acestor reacții, se recomandă respectarea parametrilor de polimerizare prin termopolimerizări lente, o prelucrare corectă a protezelor (lustruire) precum și o întreținere igienică corespunzătoare a protezelor dentare din mase plastice.

Unii autori incriminează drept factori al declanșării stomato-

patiei protetice - factorul nicotic, deoarece la purtătorii de proteză totală se constată o creștere a numărului de fungi sub baza protezelor. Micozele se întâlnesc mai frecvent la persoanele în vîrstă cu o durată mai mare de purtare a protezei. Furtarea protezei reprezintă un factor iritativ cronic, dar un rol important îl joacă și modificarea temperaturilor de sub protezele dentare, întrucît polimerii sînt rău conducători de căldură, ceea ce favorizează o acumulare de temperatură sub protezele dentare și deci împiedecă desfășurarea normală a proceselor fiziologice din țesuturile subdiacente protezelor. Mucoasa bucală normală de sub protezele dentare, suferă modificări anatomo-patologice și enzimatice. Mucoasa gingivală supusă acțiunii protetice, desfășoară în general, procese enzimatice destul de lente, crește în mod zonal activitatea enzimelor de apărare și digestie intracelulară, respectiv a enzimelor lizozomale.

Polimerii sintetici înalți, folosiți pentru realizarea protezelor totale, corespund într-o mare măsură cerințelor impuse, dar totuși nu trebuie pierdută din vedere faptul că folosirea acestor materiale continuă încă să ridice numeroase probleme de ordin: mecanic, chimic, fizic, biologic și tehnologic. Preocupările pentru îmbunătățirea acestor parametri ai polimerilor utilizați în proteza dentară, sînt în atenția a numeroși cercetători, întrucît în acest domeniu sînt încă numeroase căi de introducere a unor materiale noi precum și pentru îmbunătățirea materialelor existente. Se remarcă din ce în ce mai mult preocuparea cercetătorilor de a obține polimeri direct din hidrocarburi, excluzînd faza de monomer prin procedee de dihidropolimerizare, dihidropolicondensare sau polirecombinație, prin aceste metode se pot obține piese finite direct din polimer cu proprietăți mecanice și în deosebi biologice, deosebite, înălăturîndu-se în mare parte substanțele adjuvante precum și monomerul -substanțe care dau intoleranța pieselor protetice.



T A B L A D E M A T E R I I

Introducere	1.
<u>Vitamine</u>	
Definiție și etapele de studiu	5
Generalități despre carențele vitaminice	6
Clasificare și nomenclatură	9
<u>Vitamine liposolubile.</u>	
Vit. A	9
Vit. D	17
Vit. E	24
Vit K	27
Ac. lipoic	33
Vit F	33
<u>Vitamine hidrosolubile.</u>	
Vit. C	35
Vit. B ₁	40
Vit. B ₂	44
Vit. B ₆	48
Vit. PP	52
Biotina	56
Ac. pantotenic	58
Ac. folic.	59
Vit. B ₁₂	61
<u>Enzime.</u>	
Structura enzimelor	64
Specificitatea de acțiune	65
Factorii care influențează activitatea enzimatică	66
Izoenzime	74
Nomenclatură și clasificare	75
Oxidoreductaze	75
Transferaze	80
Hidrolaze	83
Liaze	90
Izomeraze	93
Ligaze	94

<u>Glucide</u>	
Monozaharide	96
Proprietăți fizice	97
Proprietăți chimice	99
Compuși mai importanți	101
Dizaharide	102
Polizaharide	103
Metabolismul intermediar	105
<u>Metabolismul glucidic</u>	
Digestia și absorbția glucidelor	109
Rolul glucidelor în organism	111
Glicogenogeneza 15	111
Glicogenoliza	118
Glicoliza 15	119
Bilanțul energetic al glicolizei	124
metabolismul acidului piruvic	125
Ciclul acizilor tricarboxilici 15	128
Inhibitorii ciclului	134
Reglarea ciclului	134
Fosforilarea oxidativă și lanțul respirator	136
Bilanțul metabolismului oxidativ al glucozei	146
Suntul redus al lui Rapoport	147
Calea pentoz-fosfaților	148
Calea acizilor uronici	152
Metabolismul mucopolizaharidelor	155
Gliconeogeneza	163
Reglarea metabolismului glucidic	167
(Asist. Dr. Gheorghiță N)	
Tulburările metabolismului glucidic	173
<u>Lipide</u>	
Acizii grași din structura lipidelor	176
Alcoolii din structura lipidelor	176
Sterolii din structura lipidelor	180
Lipidele simple	181
Lipidele complexe	184

Metabolismul lipidic

Digestia și absorbția lipidelor	188
Rolul ac. biliari în digestia lipidelor	189
Absorbția lipidelor	189
Lipidele din sânge	189
Rolul lipidelor în organism	192
Catabolismul ac. grași	192
Activarea acizilor grași	192
Catabolismul ac. grași saturați (beta oxidarea)	195
Helixul lui lypen	198
Bilanțul energetic al beta oxidării	199
Omega oxidarea lui Verkade	200
Catabolismul ac. grași nesaturați	200
Metabolismul ac. aromatici	200
Anabolismul ac. grași	202
Reversibilitatea procesului beta oxidării	202
Calea malonil-CoA	202
Multenzimcomplexul	205
Biosinteza ac. grași nesaturați	205
Biosinteza trigliceridelor	206
Metabolismul fosfatidelor	206
Rolul fosfatidelor în organism	206
Biosinteza lecitinelor și cefalinelor	207
Biosinteza sfingomielinelor și cerebrozidelor	208
Metabolismul corpiilor cetonici	210
Metabolismul colesterolului	212
Biosinteza ac. biliari	215
Reglarea metabolismului ac. grași	217
Tulburările metabolismului lipidic	219
<u>Protide</u>	
Aminoacizii	222
Structură	224
Proprietăți fizice	224
Principalii aminoacizi din proteine	229
Peptide	233

Peptide	233
Sinteza polipeptidelor	235
Structura proteinelor	236
Proprietăți	242
Clasificare	245
Proteine simple	245
<u>Heteroproteine</u>	
Nucleoproteine	251
Structura ac. nucleici	252
<u>Cromoproteinele</u>	
Cromoproteinele porfirinice	257
Hemoglobinele	258
Globina	258
Hemul	259
Mioglobina	261
Lipoproteine	263
Glicoproteine	263
Fosfoproteine	263
Metaloproteine	263
<u>Metabolismul proteinelor</u>	
Bilanțul azotat	264
Nevoile organismului în proteine	265
Valoarea biologică a proteinelor	266
Digestia și absorbția proteinelor	268
Rolul proteinelor în organism	269
<u>Metabolismul intermediar al ac. aminați</u>	
Dezaminarea	272
Transaminarea	272
Decarboxilarea	274
Formarea de betaine	274
Metabolismul creatinei	275
Aminoacidemia și amoniemia	277
Reglarea aminoacidemiei	277
Ureogeneza	278
<u>Metabolismul special al ac. aminați</u>	
Glicocolul și serina	281

Metabolismul triptofanului	283
Metabolismul fenilalaninei	284
Metabolismul ac. glutamic	288
<u>Biosinteza hemoglobinei</u>	
Biosinteza hemului	290
Biosinteza globinei	292
Factorii biochimici ai hematopoezei	292
Combinațiile hemoglobinei	293
Spectrele de absorbție ai hemoglobinei	295
Tulburări în sinteza hemului	296
Catabolismul hemoglobinei (Bilirubinogeneza)	297
Caracteristicile principale ale bilirubinogenezei	299
<u>Proteinele plasmatic</u>	303
<u>Metabolismul nucleoproteinelor</u>	
Sinteza bazelor purinice	304
Degradarea bazelor purinice	305
Sinteza bazelor pirimidinice	307
Degradarea bazelor pirimidinice	309
Biosinteza proteinelor	309
<u>Metabolismul fosforului și calciului</u>	311
<u>Metabolismul fluorului</u>	318
<u>Tesutul conjunctiv</u>	320
<u>Biochimia secreției salivare</u>	323
<u>Biochimia dinților</u>	329
<u>Chimia materialelor dentare</u>	
Caracterele generale ale metalelor	341
Proprietăți fizico-mecanice ale metalelor	342
Proprietăți fizice ale metalelor	345
Proprietăți chimice și electrochimice ale metalelor	348
Coroziunea metalelor	352
Metale folosite în tehnica stomatologică	354
Porțelanul dentar	369
Cimenturi dentare	372
Amalgame	376
Materiale plastice de sinteză folosite în tehnica stomatologică	377
Principalele categorii de compuși macromoleculari	389